

17. November 2016

DEEP-Publikationen sind Teil umfangreicher Sammelveröffentlichung durch International Human Epigenome Consortium (IHEC)

DEEP-Forscherteams mit vier neuen Publikationen in Veröffentlichung von insgesamt 41 Artikeln in Cell, Cell Press-assoziierten Magazinen und weiteren namhaften Journalen vertreten

Eines der großen Geheimnisse in der Biologie ist, wie sich die über 250 verschiedenen Zelltypen in unserem Körper entwickeln, obwohl jede Zelle eine identische DNA-Sequenz und damit den gleichen genetischen Bauplan (Genom) besitzt. Die Erforschung des menschlichen Genoms hat zwar einige Rätsel gelöst; offen bleibt aber die Frage, welche Prozesse die Expression der Gene in unseren Zellen steuern und deren Funktionen nachhaltig regulieren. Zwar ist bekannt, dass die spezialisierten Funktionen einer Zelle von Transkriptionsfaktoren kontrolliert werden, die innerhalb genregulatorischer Netzwerke wirken. Welche Gene dauerhaft an- oder abgeschaltet bleiben, kann jedoch auch durch spezielle Modifikationen des Chromatins gesteuert werden. Diese werden als epigenetische Modifikationen bezeichnet und bestimmen beispielsweise die Zugänglichkeit des Chromatins für Transkriptionsfaktoren. Die spezifischen Muster dieser Modifikationen, die in ihrer Gesamtheit als Epigenom bezeichnet werden, erzeugen ein „Gedächtnis“ für Entwicklungsprozesse und Umwelteinflüsse, das die Funktionen der Zellen langfristig steuert. In den letzten Jahren wurde deutlich, dass Abweichungen dieser epigenetischen Programmierung eine große Rolle bei der Entstehung von Krankheiten wie Krebs und Autoimmunerkrankungen spielen können. Die präzise Erfassung der zugrunde liegenden epigenetischen Prozesse kann zukünftig dabei helfen, die Ursachen von Krankheiten zu identifizieren sowie neue Wege zur Vorbeugung, Diagnostik und Therapie von Erkrankungen zu entwickeln.

Wissenschaftler des International Human Epigenome Consortium (IHEC) haben jetzt eine **umfangreiche Sammlung von insgesamt 41 Artikeln veröffentlicht**, die unterschiedliche Aspekte epigenetischer Steuerung in Zellen des menschlichen Körpers eingehend beleuchten. Die Sammelveröffentlichung stellt einen bedeutenden Fortschritt für die Epigenomforschung dar. 24 Manuskripte sind als Paket in der Zeitschrift *Cell* und anderen Magazinen des Cell Press Verlags erschienen, zusätzliche 17 Artikel wurden in weiteren renommierten Journalen veröffentlicht.

Die Publikationen sind das Ergebnis aktueller Forschungsarbeiten von an IHEC beteiligten Wissenschaftsprojekten aus Kanada, der EU, Deutschland, Japan, Singapur und den USA. Die Publikationssammlung spiegelt die Erfolge und den Fortschritt des internationalen Konsortiums in zentralen Bereichen aktueller epigenetischer Forschung wider. Das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderte Deutsche Epigenom Programm (DEEP) ist dabei mit **vier Publikationen in den renommierten Journalen Immunity, Nature Communications,**

Epigenetics & Chromatin und Nucleic Acids Research an der umfangreichen Sammelveröffentlichung des internationalen Konsortiums beteiligt.

„Das deutsche Epigenom Programm DEEP wird von einem zukunftsweisenden, interdisziplinären Konsortium biomedizinischer Forschergruppen führender Universitäten, Helmholtz-, Leibniz- und Max-Planck-Institute getragen. Als Kernpartner in IHEC leistet DEEP nachhaltige internationale Beiträge zur Epigenomforschung, einer Kerndisziplin der modernen personenorientierten Biomedizin“, sagt Prof. Jörn Walter, Universität des Saarlandes, Koordinator des DEEP-Konsortiums und stellvertretender Chair des IHEC International Scientific Steering Committee.

„Dies ist ein großer Erfolg für IHEC. Sowohl die Anzahl an Publikationen als auch die Vielfalt der darin adressierten Themen spiegelt nicht nur den dynamischen Charakter dieses Konsortiums wider, sondern ist auch Beleg dafür, welche Kraft im Zusammenbringen komplementärer Expertisen steckt. Daraus ergibt sich eine enorme Strahlkraft und Wirkungsmöglichkeit“, kommentiert Dr. Eric Marcotte vom Canadian Institutes of Health Research (CIHR) und Chair des IHEC Executive Committee die aktuellen Veröffentlichungen.

Zusammengefasst: Zentrale Forschungsergebnisse der Publikations-Sammlung mit dem Fokus auf DEEP eigenen Publikationen

Die in den Publikationen vorgestellten Forschungsergebnisse lassen sich thematischen Bereichen der Epigenomforschung zuordnen. Deutsche Gruppen haben hier zu einigen Publikationen des EU Projektes BLUEPRINT und des Deutschen Programms DEEP beigetragen. Im Folgenden werden die aus DEEP heraus generierten Arbeiten eingehender vorgestellt.

Eine Serie von Veröffentlichungen beschreibt **neue Methoden** mit denen epigenetische Markierungen präziser erfasst und bewertet werden können.

Ein DEEP-Beitrag in diesem Forschungsfeld wurde unter Leitung von Ho-Ryun Chung, am MPI für molekulare Genetik, Berlin, geliefert (Kinkley et al., *Nature Communications*). In einem interdisziplinären Forschungsansatz gelang es durch die Kombination von innovativen experimentellen Techniken, der Erstellung hochauflösender epigenomischer Daten und einer eigens dazu neu entwickelten Bioinformatikmethode erstmals eine Kombination von epigenetischen Modifikationen an Proteinkomplexen zu erfassen. Diese Modifikationen spielen für die Verpackung der DNA und für die Gen-Regulation eine zentrale Rolle. Die neue reChIP Methode von Kinkley et al. eröffnet erstmals das Auffinden solcher „bivalenter“ epigenomischer Gedächtnis-Signaturen. Die Autoren zeigen dass Gene ein spezielles epigenetisches Langzeit-Gedächtnis erhalten, vermutlich um bei Bedarf schnell an- und abschaltbar zu sein. Diese Beobachtungen sind wichtig, da man bislang noch nicht die Ursachen kennt, warum in vielen Erkrankungen das epigenetische Gedächtnis nicht mehr funktioniert.

Eine weitere Reihe von IHEC-Publikationen befasst sich mit der Entwicklung von neuen **Computerprogrammen**. Dabei werden informatische Werkzeuge geschaffen, die die Aufarbeitung epigenetischer Daten für die weltweite Forschungsgemeinschaft erleichtern.

Ein solches neues Werkzeug beschreibt die Publikation von Schmidt et al., aus der Gruppe um Marcel Schulz (Universität des Saarlandes und MPI für Informatik, Saarbrücken) erschienen in der Zeitschrift *Nucleic Acids Research*. Die Autoren präsentieren die neue bioinformatische Methode „TEPIC“, die es erlaubt, aus epigenomischen Daten die zellspezifische Nutzung/Expression von Geninformation sehr genau vorherzusagen. Im Umkehrschluss ermöglicht die Methode festzustellen, welche genregulierenden Faktoren für die Nutzung/Expression der Gene

verantwortlich sind. Die Autoren verdeutlichen die Stärken ihrer Methode an Hand von DEEP-Datensätzen verschiedener Zelltypen aus der Leber und dem Blut. Mit ihrer Methode können kostspielige weitere Experimente vermieden werden. Die TEPIC-Methode wird dazu beitragen, den molekularen Ursachen von Krankheiten schneller auf die Spur zu kommen.

Eine dritte Reihe von IHEC Publikationen untersucht die **epigenetischen Grundlagen für die Entwicklung von gesunden und kranken Zellen**. In dieser Reihe erscheinen zwei DEEP-Publikationen, die sich mit Prozessen der Entstehung und epigenetischen Anpassung von Immunzellen des Menschen aus dem Blut und dem Knochenmark beschäftigen.

Unter Leitung von Julia Polansky am Deutschen Rheuma-Forschungszentrum (Durek, et al., *Immunity*) wurde erstmalig das gesamte epigenetische Netzwerk von langlebigen T-Gedächtniszellen erfasst. Diese hochspezialisierten Zellen des Immunsystems, sind einerseits essenziell für die Abwehr von Krankheitserregern, können andererseits jedoch auch Autoimmunerkrankungen verursachen, wenn die körpereigenen Kontrollmechanismen versagen. In dem publizierten Projekt untersuchten die Autoren wie das Epigenom zur Bildung, Stabilität und Funktion verschiedener Entwicklungsstadien der Gedächtniszellen beiträgt. In dem weltweit umfassendsten Datensatz zu diesen Zellen konnten sie genom-weite, sowie gen-spezifische Veränderungen und ihre funktionellen Konsequenzen erfassen. Mit Hilfe der Daten konnten neben bekannten Regulatoren (regulierenden Genen) auch gänzlich neue Faktoren identifiziert werden, die für die sequenzielle Entwicklung der Gedächtniszellen im Blut gesunder Menschen wichtig sind. Zugleich werden sie die Grundlage sein, um kritische epigenetische Veränderungen in T-Zellen zu identifizieren, die bei chronisch-entzündlichen und Autoimmunerkrankungen auftreten und entscheidend für Krankheitsverlauf und Therapieerfolg sein können.

Unter gemeinsamer Leitung von Bernhard Horsthemke (Uni Duisburg-Essen) und Gerd Schmitz (Uni Regensburg) wurde von Stefan Wallner et al. (*Epigenetics & Chromatin*) die epigenetische Programmsteuerung von Zellen des angeborenen Immunsystems untersucht. Die im Blut vorkommenden Monozyten sind Vorläuferzellen für Makrophagen, den sogenannten Fresszellen. Makrophagen dienen u.a. der Beseitigung körperfremder Strukturen und zellulärer Zerfallsprodukte durch Einverleibung (Phagozytose) dieser Partikel. Ziel der Studie war es, den epigenetischen Umbau der Monozyten zu verfolgen, wenn aus diesen Zellen in nur kurzer Zeit die Makrophagen entstehen. Die Forscher entdeckten eine Reihe epigenetischer Veränderungen, häufig an Genen, die wichtig für die Initiation des phagozytotischen („fressenden“) Zustands sind. Die Autoren fanden zudem Hinweise, auf welche Weise dieser schnelle epigenetische Umbau zu dieser neuen Funktion innerhalb von wenigen Stunden stattfindet. Die Arbeit legt eine Grundlage für mögliche medizinische Fragen von Erkrankungen, an denen eine falsche Entwicklung von Monozyten und Makrophagen zu beobachten ist.

„Die wissenschaftliche Tiefe und medizinische Bedeutung der vielen gemeinsamen Publikationen verdeutlicht die Stärke und Effizienz einer interdisziplinären und international vernetzten Forschung. Wir DEEP'ler sind stolz zu einem solchen bahnbrechenden Zeugnis der Forschungsentwicklung beizutragen“, sagt Jörn Walter.

„So wie sich die Epigenomforschung kontinuierlich weiterentwickelt, entwickelt sich IHEC mit ihr. Wir gehen davon aus, dass sich der Fokus unserer Forschungsinteressen zukünftig in Richtung einer Reihe möglicher neuer Fragestellungen verschieben wird. Schon jetzt hat IHEC damit begonnen, das Spektrum seiner Aktivitäten von der Generierung epigenetischer Datensätze hin zu einem „Mehr“ an integrierten Analysen und ganzheitlicher Datenauswertung zu erweitern. Vermehrte Aktivitäten dieser Art sind mit Sicherheit die Zukunft von IHEC“, bewertet Dr. Martin

Hirst von der University of British Columbia, Canada, und Chair des IHEC International Scientific Steering Committee die zukünftige Ausrichtung des Konsortiums.

Referenz

Die vollständige Sammlung der IHEC-Publikationen ist abrufbar über: <http://www.cell.com/consortium/IHEC>

Die offizielle IHEC-Pressemitteilung in englischer Sprache zur Veröffentlichung der Publikationssammlung ist abrufbar über: <http://ihec-epigenomes.org/news-events/coordinated-paper-release>

###

Über DEEP

Das Deutsche Epigenom Programm „DEEP“ ist ein interdisziplinäres Forschungsnetzwerk, das mit der Erstellung und Auswertung von bis zu 80 Referenz-Epigenomen einen innovativen Beitrag zum „International Human Epigenome Consortium“ leistet. DEEP konzentriert sich auf die Analyse von Zellen, die mit komplexen Erkrankungen von großer sozio-ökonomischer Bedeutung in Verbindung stehen: Stoffwechselerkrankungen wie Steatose und Adipositas sowie entzündliche Erkrankungen der Gelenke und des Darms. Ziel ist es, qualitativ hochwertige Daten für eine umfassende biomedizinische Analyse gesunder und kranker Zellen zu erzeugen. Das Programm trägt damit zur Entdeckung neuer, funktionaler epigenetischer Verbindungen bei, die zur klinischen Diagnose, Therapie und Prävention genutzt werden können. Alle erzeugten Daten werden öffentlich zugänglich gemacht und dauerhaft in die IHEC-Datenstruktur integriert. DEEP wird über eine Laufzeit von fünf Jahren (2012–2017) mit rund €20 Millionen vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert.

Die Partner in DEEP sind: Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Deutsches Rheumaforschungs-Zentrum Berlin, EURICE – European Research and Project Office GmbH, IFADO Dortmund, Institut für Arbeitsmedizin Dortmund, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft (MDC) Berlin, Max-Planck-Institut für Immunologie und Epigenetik Freiburg, Max-Planck-Institut für Informatik Saarbrücken, Max-Planck-Institut für molekulare Genetik Berlin, Qiagen AG Hilden, Sanofi-Aventis Höchst, Universität Duisburg-Essen, Universität Kiel, Universität Münster, Universität Regensburg, Universität des Saarlandes (Koordinator).

Weitere Informationen: <http://www.deutsches-epigenom-programm.de/>

Über IHEC

Das International Human Epigenome Consortium (IHEC) ist ein globales Konsortium mit dem primären Ziel, der wissenschaftlichen Gemeinschaft freien Zugang zu hochaufgelösten menschlichen Referenz-Epigenomkarten für gesunde und krankhafte Zelltypen zur Verfügung zu stellen. IHEC-Mitglieder unterstützen entsprechende Forschungsprojekte zur Verbesserung epigenetischer Technologien sowie zur Erforschung der Rolle epigenetischer Regulierungsprozesse und Genom/Umwelt-Interaktionen bei der Entstehung von Krankheiten. Basierend auf weltweiten Standards und experimentellen Ansätzen unterstützt IHEC die Systematisierung der internationalen epigenetischen Forschung und ermöglicht damit zum ersten Mal eine vergleichbare Datenanalyse. IHEC-Mitglieder sind derzeit: AMED-CREST/IHEC Team Japan; DLR-PT für das BMBF Deutsches Epigenom Programm DEEP; CIHR Canadian Epigenetics Environment, and Health Research Consortium (CEEHRC); European Union FP7 BLUEPRINT Project; Hong Kong Epigenomics Project; KNIH Korea Epigenome Project; the NIH/NHGRI ENCODE Project; the NIH Roadmap Epigenomics Program; and the Singapore Epigenome Project.

Über das [IHEC Data Portal](#) können die von den verschiedenen IHEC-Mitgliedsprojekten veröffentlichten Daten abgerufen, dargestellt, durchsucht und heruntergeladen werden.

Weitere Informationen: <http://ihec-epigenomes.org/>

Kontaktinformationen

Für DEEP

DEEP-Koordination

Professor Dr. Jörn Walter
Dept. of Genetics & Epigenetics
Universität des Saarlandes
Tel.: (0681) 3024367
E-Mail: j.walter@mx.uni-saarland.de

Für IHEC

IHEC Executive Committee

Eric Marcotte, PhD
Chair, IHEC Executive Committee
Canadian Institutes of Health Research
Email: eric.marcotte@cihr-irsc.gc.ca

IHEC International Scientific Steering Committee

Martin Hirst, PhD
Chair, IHEC International Scientific Steering Committee
Associate Professor, Department of Microbiology and Immunology
University of British Columbia
Email: hirstm@mail.ubc.ca

Prof. Jörn Walter
Co-Chair, IHEC International Scientific Steering Committee
Dept. of Genetics & Epigenetics
Saarland University
Tel.: (0681) 3024367
E-Mail: j.walter@mx.uni-saarland.de

IHEC Communications

Stephanie Weber
European Research and Project Office
Head of Communications & Marketing
Email: s.weber@eurice.eu