

# Vom Oktopus zum Elefanten: ein molekularer Zoo der Epigenetik

*Das Team von Christoph Bock am CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der ÖAW hat einen umfassenden Katalog der DNA-Methylierung in 580 Tierarten vorgelegt. Damit kann die Evolution der Epigenetik erstmals im Detail nachvollzogen werden. Die neue Studie im Journal Nature Communications zeigt, dass diese epigenetischen Muster evolutionär sehr alt sind und bereits lange vor den Säugetieren entstanden. Überraschenderweise folgt die DNA-Methylierung in Seesternen und Fischen einem ganz ähnlichen „Code“ wie beim Orang-Utan oder bei uns Menschen. Dieser epigenetische Code könnte sogar vor Krebs schützen – darauf deuten die Muster der DNA-Methylierung bei Vögeln hin, die selten an Krebs erkranken.*

(Wien, 20. Januar 2023) Unsere Gene sind in der DNA-Sequenz des Erbguts kodiert. Allerdings kann jede Zelle nur auf einen Teil der Gene zugreifen. Denn die Epigenetik bildet eine Art molekulare Zugangskontrolle zu den Genen – eine epigenetische „Software“ zum Schutz unserer genetischen „Hardware“ vor Aktivierung in den falschen Zellen. Dank der Epigenetik können sich komplexe Organismen mit Hunderten von Zelltypen entwickeln. Zudem reduziert die Epigenetik unser Krebsrisiko, indem kritische Bereiche des Erbguts vor einer versehentlichen Aktivierung geschützt werden.

Die DNA-Methylierung ist die bekannteste und wohl wichtigste Komponente der Epigenetik. Sie markiert chemisch mit Methyl-Gruppen (CH<sub>3</sub>) jene Teile des Erbguts, die besonders eng zu packen sind und vor fehlerhafter Aktivierung geschützt werden sollen. Diese epigenetische Regulation der Gene spielt ein Leben lang wichtige Rollen – von der befruchteten Eizelle bis zum erwachsenen Organismus, bei Krankheiten wie Krebs sowie beim Altern unseres Körpers. Der Bioinformatiker und Genomforscher Christoph Bock, Principal Investigator am CeMM sowie Professor an der Medizinischen Universität Wien, erklärt: „Die DNA-Methylierung ist das Gedächtnis der Zellen und sorgt dafür, dass eine Leberzelle immer eine Leberzelle und eine Herzzelle eine Herzzelle bleibt – obwohl alle Zellen unseres Körpers mit den gleichen Genen ausgestattet sind“.

## Über 500 Tierarten erstmals epigenetisch kartiert

Bisher wurde die DNA-Methylierung in erster Linie bei Säugetieren untersucht, vor allem in Mäusen und Menschen. Um die Evolution der Epigenetik zu verstehen, kartierten Wissenschaftler:innen aus Bocks Forschungsgruppe am CeMM in einem aufwendigen Projekt über zehn Jahre die DNA-Methylierung von 580 Tierarten und untersuchten diese auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede.

Die Erstautorinnen der Studie, Johanna Klughammer und Daria Romanovskaia, prozessierten und analysierten zusammen mit Amelie Nemc insgesamt 2.443 Gewebeproben von diversen Tieren. Ein großer Teil der Gewebeproben

stammt von der Wildtierpathologie der Veterinärmedizinischen Universität Wien und vom Ocean Genome Legacy Center in Boston. Außerdem wurden am Wiener Naschmarkt Speisefische und Muscheln gekauft, und verschiedene Kooperationspartner:innen stellten Proben weiterer Tierarten wie zum Beispiel Kamel und Axolotl zur Verfügung. „Wir haben geschaut, dass wir Herz und Leber von möglichst vielen Tierarten bekommen, um vergleichen zu können. Außerdem Lungen, Kiemen, Nieren, Gehirn und einiges mehr“, so die Autorinnen.

### **DNA-Methylierung tiefer verwurzelt als bisher angenommen**

Diese Daten zeigen, dass die DNA-Methylierung schon vor 500 Millionen Jahren ganz ähnlich funktionierte wie heute. Daria Romanovskaia erläutert: „Wir haben uns den Zusammenhang zwischen der genetischen DNA-Sequenz und der DNA-Methylierung in Säugetieren, Vögeln, Reptilien, Amphibien, Fischen und wirbellosen Tier angeschaut. Die Muster sind zwischen diversen Tierarten sehr ähnlich. Wir konnten zum Beispiel die Verteilung der DNA-Methylierung im Erbgut des Elefanten mit einem Modell vorhersagen, das wir für den Oktopus erstellt hatten. Diese epigenetischen Muster gab es folglich sehr wahrscheinlich schon beim letzten gemeinsamen Vorfahren dieser Tiere, vor sehr langer Zeit.“

Das Grundmuster der DNA-Methylierung ist also evolutionär hoch konserviert und ermöglichen uns damit einen Blick in die Entwicklungsgeschichte der Wirbeltiere. Das heißt jedoch nicht, dass die DNA-Methylierung im Laufe der Jahrtausende unverändert blieb. Christoph Bock erklärt: „Der genetische Code der Epigenetik ist in Wirbeltieren klarer und verbindlicher als in Wirbellosen, auch wenn die zugrundeliegenden Muster ähnlich sind. Und mit dem Aufkommen der Reptilien, Vögel und Säugetiere wird die genetische Komponente der DNA-Methylierung noch ausgeprägter. Es scheint so, als ob komplexe Tiere einschließlich des Menschen besonders auf den epigenetischen Schutz des Erbguts durch die DNA-Methylierung angewiesen sind.“

### **Evolutionäre Anpassung an komplexe Körper und Umweltbedingungen?**

Große und langlebige Tiere sollten theoretisch ein höheres Krebsrisiko haben, weil es insgesamt mehr Zellen gibt und diesen Zellen mehr Zeit bleibt, zur Krebszelle zu werden. Doch Elefanten erkranken nicht häufiger an Krebs als zum Beispiel Mäuse oder Forellen. In der Wissenschaft spricht man von *Peto's Paradox*. Offensichtlich haben große, langlebige Tiere besondere Mechanismen entwickelt, die sie zumindest teilweise vor Krebs schützen.

Die Ergebnisse der aktuellen Studie legen nahe, dass die DNA-Methylierung solch einen Schutzmechanismus gegen Krebs darstellt. Je höher das theoretische Krebsrisiko einer Tierart war, desto höher war auch die DNA-Methylierung. Dieser Zusammenhang zeigte sich bei Vögeln besonders deutlich. Vögel haben generell ein geringes Krebsrisiko, auch Adler und Kaiserpinguine, die groß und langlebig sind. Es erscheint daher plausibel, dass die höhere DNA-Methylierung des Erbguts in Tier- und insbesondere Vogelarten mit großen Körpern und langem Leben einen erhöhten Schutz vor Krebs bietet.

## Neue Methoden zur Analyse der DNA-Methylierung in der Evolution

Insgesamt liefert die Studie die bisher umfassendste Analyse der Epigenetik in ihrem evolutionären Kontext. Außerdem etabliert sie neue Methoden, um die DNA-Methylierung in diversen Tierarten und Ökosystemen zu studieren. Für viele Tierarten ist das Erbgut bisher nicht umfassend kartiert, weswegen das Team eine Methode zur Analyse der DNA-Methylierung unabhängig von einem Referenz-Genom für die jeweilige Tierart entwickelt und optimiert hat.

Johanna Klughammer, inzwischen Professorin am Gene Center der Ludwig-Maximilians-Universität München, erklärt: „Unsere neue Methode ermöglicht, das Zusammenspiel von Genetik und Epigenetik all jener Tierarten zu studieren, die bisher für epigenetische Analysen kaum zugänglich waren. Und hoffentlich können wir so auch die Rolle der Epigenetik beim Menschen, bei der Entstehung von Krebs und beim gesunden Altern besser verstehen.“

---

### Fotos im Anhang:

**Foto 1:** Ein methyliertes DNA-Molekül. Die DNA-Methylierung ist eine wichtige Komponente der Epigenetik und kontrolliert, welche Gene einer Zelle aktiviert werden können (© Christoph Bock, CeMM).

**Foto 2:** Die Studie basiert auf Gewebeproben von Tieren, die an der Wildtierpathologie der Veterinärmedizinischen Universität Wien untersucht wurden (© Johanna Klughammer, CeMM).

**Foto 3:** Die Studie basiert außerdem auf Gewebeproben maritimer Lebewesen, die vom Ocean Genome Legacy Center in Boston (USA) gesammelt und bereitgestellt wurden (© Johanna Klughammer, CeMM).

**Foto 4:** Kartierung der Epigenetik von 580 Tierarten am CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin (© Klaus Pichler, CeMM).

**Foto 5:** Bioinformatische Analyse der DNA-Methylierung im evolutionären Vergleich (© Laura Alvarez, CeMM).

**Die Studie** „Comparative analysis of genome-scale, base-resolution DNA methylation profiles across 580 animal species“ erschien am 16. Januar 2023 im Fachjournal *Nature Communications*, DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34828-y>

**Autor:innen:** Johanna Klughammer\*, Daria Romanovskaia\*, Amelie Nemc, Annika Posautz, Charlotte Seid, Linda C Schuster, Melissa C. Keinath, Juan Sebastian Lugo Ramos, Lindsay Kasack, Annie Evankow, Dieter Prinz, Stefanie Kirchberger, Bekir Ergüner, Paul Datlinger, Nikolaus Fortelny, Christian Schmidl, Matthias Farlik, Kaja Skjærven, Andreas Bergthaler, Miriam Liedvogel, Denise Thaller, Pamela A. Burger, Marcela Hermann, Martin Distel, Daniel L. Distel, Anna Kübber-Heiss, Christoph Bock \*geteilte Erstautorenschaft

**Förderung:** Die Studie wurde von DOC-Stipendien der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (für Johanna Klughammer und Daria Romanovskaia) sowie zwei Grants des European Research Council (ERC) an Christoph Bock unterstützt. Die bioinformatischen Analysen wurden teilweise auf dem Vienna Scientific Cluster (VSC) durchgeführt.

**Christoph Bock** leitet seit 2012 eine Forschungsgruppe am CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (ÖAW) und ist seit 2021 Professor für Medizinische Informatik an der Medizinischen Universität Wien. Vor seiner Zeit in Wien war Christoph Bock Postdoc am Broad Institute of MIT

and Harvard und der Harvard University (2008-2011) sowie Dissertant am Max-Planck-Institut für Informatik (2004-2008). Er ist außerdem wissenschaftlicher Koordinator der Biomedical Sequencing Facility von CeMM und MedUni Wien, „Key Researcher“ am Ludwig-Boltzmann-Institut für Seltene und Undiagnostizierte Erkrankungen (LBI-RUD), Fellow des European Lab for Learning and Intelligent Systems (ELLIS) und gewähltes Mitglied der Jungen Akademie der ÖAW. Er erhielt wichtige Forschungspreise, unter anderem die Otto-Hahn-Medaille der Max-Planck-Gesellschaft (2009), einen ERC Starting Grant (2016-2021), einen ERC Consolidator Grant (2021-2026), den Overton-Preis der International Society for Computational Biology (2017) und den Erwin-Schrödinger-Preis der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (2022). Er war seit 2019 jedes Jahr auf der Liste der „Highly Cited Researchers“ von Clarivate Analytics (ISI Web of Science).

---

Das **CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften** ist eine internationale, unabhängige und interdisziplinäre Forschungseinrichtung für molekulare Medizin unter wissenschaftlicher Leitung von Giulio Superti-Furga. Das CeMM orientiert sich an den medizinischen Erfordernissen und integriert Grundlagenforschung sowie klinische Expertise, um innovative diagnostische und therapeutische Ansätze für eine Präzisionsmedizin zu entwickeln. Die Forschungsschwerpunkte sind Krebs, Entzündungen, Stoffwechsel- und Immunstörungen, sowie seltene Erkrankungen. Das Forschungsgebäude des Institutes befindet sich am Campus der Medizinischen Universität und des Allgemeinen Krankenhauses Wien.

[www.cemm.at](http://www.cemm.at)

Die **Medizinische Universität Wien** ist eine der traditionsreichsten medizinischen Ausbildungs- und Forschungsstätten Europas. Mit rund 8.000 Studierenden ist sie heute die größte medizinische Ausbildungsstätte im deutschsprachigen Raum. Mit mehr als 6.000 Mitarbeiter:innen, 30 Universitätskliniken und zwei klinischen Instituten, 13 medizinthoretischen Zentren und zahlreichen hochspezialisierten Laboratorien zählt sie zu den bedeutendsten Spitzenforschungsinstitutionen Europas im biomedizinischen Bereich. Die Medizinische Universität Wien besitzt mit dem Josephinum auch ein medizinhistorisches Museum. [www.meduniwien.ac.at](http://www.meduniwien.ac.at)

Für Rückfragen wenden Sie sich bitte an:

**Anna Schwendinger**

Head of PR & Communications

**CeMM**

Forschungszentrum für Molekulare Medizin  
der Österreichischen Akademie der Wissenschaften

Lazarettgasse 14, AKH BT 25.3

1090 Wien, Austria

Telefon +43-1/40160-70 092

Fax +43-1/40160-970 000

[aschwendinger@cemm.oew.ac.at](mailto:aschwendinger@cemm.oew.ac.at)

[www.cemm.at](http://www.cemm.at)