

medgen 2016 · 28:424–434  
DOI 10.1007/s11825-016-0115-1  
Online publiziert: 27. Januar 2017  
© Springer Medizin Verlag GmbH 2017



Ole Ammerpohl<sup>1,2,3</sup> · Martina Deckert<sup>4</sup> · Manuel Montesinos-Rongen<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Institut für Humangenetik, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kiel, Deutschland

<sup>2</sup> Campus Kiel, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Deutschland

<sup>3</sup> German Center for Lung Research (DZL), Airway Research Center North (ARCN), Kiel, Deutschland

<sup>4</sup> Institut für Neuropathologie, Universitätsklinikum Köln, Köln, Deutschland

# Das Tumorepigenom – von der Genregulation über die Tumorklassifikation zum Therapietarget

Wie andere Autoren in dieser Ausgabe darlegen, stellen genetische Variationen und Veränderungen verlässliche Biomarker für die Diagnose maligner Erkrankungen sowie für die Auswahl eines geeigneten Therapieregimes dar.

In jüngerer Vergangenheit sind jedoch auch krankheitsspezifische epigenetische Alterationen bei verschiedenen Tumoren als potenzielle Biomarker oder als therapeutische Ziele beschrieben worden [14, 67]. In diesem Artikel möchten wir daher eine exemplarische Zusammenfassung bekannter epigenetischer Marker und therapeutischer epigenetischer Zielstrukturen geben und ihren potenziellen Nutzen im Rahmen einer personalisierten Medizin darstellen.

## Epigenetische Modifikationen

Im Gegensatz zu genetischen Informationen werden die ebenfalls vererbaren epigenetischen Informationen nicht in der Basensequenz der DNA gespeichert, sondern im DNA- und Histonmodifikationsmuster, im Expressionsmuster nicht-codierender RNA (ncRNA) oder der Lokalisation der Gene im Zellkern [30, 64]. Während die genetische Information statisch und bis auf wenige Ausnahmen in allen Zellen identisch ist, sind epigenetische Muster und Informationen flexibel und hochgradig gewebe- und zellspezifisch [38]. Epigenetische Modifikationen regulieren die Aktivität von Genen, beispielsweise durch Kontrolle

der Zugänglichkeit der DNA für Proteine und Enzyme. Die Veränderbarkeit epigenetischer Modifikationen erlaubt es der Zelle darüber hinaus auch, auf äußere Reize oder Signale zu reagieren. Indem die Zelle epigenetische Modifikationen und Informationen verändert, kann in der Folge auch das Genexpressionsprofil entsprechend adaptiert werden. Auch zelluläre Entwicklungs- und Differenzierungsprozesse gehen mit umfangreichen epigenetischen Veränderungen einher, bis sich schließlich die zellspezifischen epigenetischen Modifikationsmuster und in der Folge auch Genexpressionsmuster etabliert haben. Während einige epigenetische Modifikationsmuster charakteristisch für undifferenzierte Zellen (z. B. Stamm- oder Vorläuferzellen) sind, sind andere spezifisch für differenzierte Zellen [80]. Darüber hinaus haben epigenetische Modifikationen auch eine wichtige Bedeutung für die Inaktivierung parasitärer oder autonomer Sequenzen (z. B. repetitive oder transposable Elemente) in der DNA und somit für die Integrität des Genoms. Epigenetische Modifikationen des Erbmateri- als (z. B. DNA-Methylierung) in einer von der elterlichen Herkunft abhängigen Weise sind zudem für die elterliche Prägung genetischer Informationen (*Imprinting*) verantwortlich [2].

Da epigenetische Modifikationen die individuelle Anpassung eines Organismus an seine jeweilige Umwelt ermöglichen und zudem auch durch seine Er-

fahrungen, Erkrankungen und Erlebnisse und sogar sein soziales Umfeld beeinflusst wird und sich somit ständig verändert, ist das Epigenom einer Person hochgradig individuell und sogar altersabhängig [36]. Während sich z. B. das Genom monozygoter Zwillinge nicht unterscheidet, lassen sich diese Zwillinge sehr wohl (und zunehmend mit fortschreitendem Alter) anhand ihres individuellen Epigenoms unterscheiden [61].

## DNA-Methylierung

Cytosine in der DNA können durch DNA-Methyltransferasen enzymatisch am C5-Atom methyliert werden. Im humanen Genom befindet sich der weit überwiegende Anteil der methylierten Cytosine in einem CpG-Dinukleotid (daher spricht man auch von CpG-Methylierung), wenngleich auch die Methylierung von Cytosinen außerhalb von CpG-Dinukleotiden beschrieben wurde (Nicht-CpG-Methylierung). Das humane Genom enthält etwa 27 Mio. CpG-Dinukleotide, von denen in einer normalen, differenzierten Zelle etwa 60–80 % methyliert sind [86]. Die meisten CpG-Dinukleotide liegen in repetitiven Elementen und sind methyliert. Dabei muss eine hohe DNA-Methylierung aber keinesfalls immer auch die Repression eines Gens nach sich ziehen. Hier ist die Position der CpG-Loci innerhalb des Gens mitentscheidend. So konnten Kreck et al. durch eine genomweite Bisulfidsequen-

zierung mittels der SoLID-Technologie zeigen, dass aktiv exprimierte Gene im Bereich des Transkriptionsstarts (TSS) – und weniger ausgeprägt auch im anschließenden ersten Exon – eine sehr niedrige DNA-Methylierung aufweisen, während inaktive Gene in diesem Bereich methyliert sind. Dieses Muster ändert sich jedoch bereits im nachfolgenden ersten Intron: Hier ist die DNA-Methylierung aktiver Gene gegenüber inaktiven Genen im Durchschnitt erhöht [45]. Zudem korreliert das Ausmaß der DNA-Methylierung im Bereich der TSS negativ mit der Stärke der Genexpression [46].

Insbesondere im Bereich von Promotoren treten kurze, etwa 1000 bp lange Sequenzen mit einem erhöhten GC-Gehalt auf, in denen die CpG-Loci in der Regel unmethyliert sind. Diese sogenannten CpG-Inseln oder CGI („CpG islands“) kommen in bis zu 70 % der Promotoren vor. Fast alle *Housekeeping*- und viele Differenzierungs- und Entwicklungsge-

ne besitzen dieses Element. Vermutlich führt die Basenfolge in den CGIs zu einer Destabilisierung von Nukleosomen und zur Rekrutierung von Aktivatoren der Genexpression [22]. Interessanterweise reprimiert die Methylierung der CGIs die betroffenen Gene.

Einen Sonderfall der Genregulation durch epigenetische Prozesse und insbesondere durch die DNA-Methylierung stellt die elterliche Prägung, das Imprinting, dar. In diesem Fall sind das DNA-Methylierungsmuster der beiden Allele – und damit auch ihre Aktivität – von ihrer elterlichen Herkunft abhängig [2]. Es wird geschätzt, dass etwa 100 Gene des humanen Genoms der elterlichen Prägung unterliegen [7, 55]. Eine Reihe dieser Gene sind Protoonkogene (z. B. der fetale Wachstumsfaktor *IGF2* – hier wird das paternale Allel exprimiert) oder Tumorsuppressorgene (z. B. der Zellzyklusinhibitor *CDKN1C* – hier wird nur das maternale Allel exprimiert [19]). Die Methylierung der DNA kann dabei

sowohl mit der DNA-Interaktion einiger Transkriptionsfaktoren interferieren [5] als auch durch die Rekrutierung methyl-CpG-bindender Proteine (z. B. MBD1, MBD2, MBD4, MeCP2, ZBTB4, ZBTB33 und ZBTB38) die DNA-Verpackung und Chromatinstruktur beeinflussen [24]. Die Modifikation der DNA erfolgt durch DNA-Methyltransferasen. Durch die semikonservative Replikation der DNA während der Mitose ist der neusynthetisierte DNA-Strang zunächst noch unmethyliert, während der alte Strang das DNA-Methylierungsmuster trägt. Der unmethylierte Strang dieser hemimethylierten Sequenzen wird von DNMT1 nach der Replikation methyliert, sodass das ursprüngliche, vor der Replikation bestehende DNA-Methylierungsmuster wieder auf beiden Strängen hergestellt wird. Daher wird DNMT1 auch als *Maintenance Methyltransferase* bezeichnet. Polymorphismen im *DNMT1*-Gen beeinflussen die Prognose verschiedener Tumorerkrankun-

Hier steht eine Anzeige.

gen, beispielsweise des Magenkarzinoms [40] und der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) [52]. DNMT3a und DNMT3b hingegen gehören zu den De-novo-DNA-Methyltransferasen. Sie etablieren neue DNA-Methylierungsmuster und modifizieren zuvor unmethylierte DNA. Mutationen in diesen Genen sind in unterschiedlichen Tumorentitäten, wie beispielsweise Leukämien oder intestinalen Tumoren, beschrieben worden und haben dort einen negativen Einfluss auf die Prognose [43, 44, 72]. Ebenso sind Polymorphismen in diesen DNMTase-Genen von prognostischer Relevanz, zum Beispiel korreliert beim Magenkarzinom der genetische Polymorphismus rs1550117 mit einer schlechten Prognose [79]. Die Demethylierung der DNA erfolgt u. a. durch TET-Proteine [42].

## Histonmodifikationen

Histone können sowohl N- als auch C-terminal an definierten Aminosäuren posttranslational enzymatisch modifiziert werden. Während Histonacetylasen (HAT) jeweils spezifische Lysinreste definierter Histone acetylieren, entfernen die Histondeacetylasen (HDAC) die Modifikation wieder. Ebenso können Aminosäurereste in den Histonen an Serin- und Threoninresten phosphoryliert bzw. dephosphoryliert werden. Weiterhin existieren Histonmethyltransferasen (HMT) und Histon-demethylasen (HDMT), die Lysin- und Argininreste modifizieren. Bei der Methylierung der Histone kommt jedoch noch hinzu, dass es einen funktionellen Unterschied machen kann, ob die betreffende Aminosäure einmal, zweimal oder ggf. dreimal methyliert wurde (Mono-, Di- und Trimethylierung). Weitere Modifikationen der Histone (z. B. Ubiquitynylierung oder Suberylierung) wurden bereits beschrieben [17, 71]. Die Modifikation der Histone verändert u. a. die Interaktion der Histone mit der DNA und damit die Verpackung der DNA und ihre Zugänglichkeit im Chromatin. Zudem können definierte Modifikationen spezifisch Proteinkomplexe an die jeweilige Position des Chromatins rekrutieren. Interessanterweise kommen Proteine, die die DNA-Methylierung erkennen oder beeinflussen,

zusammen in Komplexen mit histonmodifizierenden Proteinen vor [54], sodass diese Prozesse koordiniert ablaufen. Ein Beispiel sind die (reprimierend wirkenden) Polycomb(PCR1 und PCR2)-Komplexe und der (aktivierend wirkende) Trithoraxkomplex, die entscheidend an Differenzierungsvorgängen beteiligt sind. In undifferenzierten Zellen etabliert PCR2 eine Trimethylierung von Lys-27 des Histon 3 (H3K27me<sub>3</sub>, ein reprimierendes Signal), wodurch wiederum PCR1 an diese Region bindet und Lys-119 von Histon 2A (einfach) ubiquitynyliert (H2AK119ub). Dieses blockiert die RNA-Polymerase. Die parallele Trimethylierung von Lys-4 des Histon 3 (H3K4me<sub>3</sub>, ein aktivierendes Signal) hält die betroffenen Gene und letztlich die Zellen in einem bivalenten Status (*poised promoters*) [68]. Wird die Differenzierung der Zelle induziert, so entfernt eine HDMT die H3K27-Trimethylierung, wodurch das betreffende Gen aktiviert wird. Von Genen, die nicht für eine spezifische Differenzierungsreihe benötigt werden, werden dagegen die aktivierenden Marker entfernt und die DNA wird methyliert.

## Isolatorelemente

Isolatoren sind Elemente in der DNA-Sequenz, die von den Zinkfingerproteinen CTCF bzw. BORIS erkannt und gebunden werden. Die Bindung von CTCF führt zur Ausbildung einer definierten Struktur des Chromatins, welche die Aktivität anderer *cis*-aktiver Elemente wie Enhancer auf bestimmte Abschnitte des Chromatins und damit definierter Gene begrenzen kann. Das bekannteste Beispiel ist die Regulation des IGF2-/H19-Locus auf Chromosom 11. Bindet CTCF an sein Bindeelement in dieser Region, ist die Wirkung der dort befindlichen Enhancer auf H19 beschränkt, andernfalls wird statt H19 der IGF2-Locus exprimiert [10, 32, 87]. Die Bindung von CTCF kann durch DNA-Methylierung blockiert und so kontrolliert werden. Interessanterweise besitzt CTCF multiple Zn-Finger und kann durch die Kombination unterschiedlicher Finger unterschiedliche DNA-Motive binden [27].

## Positionierung von Nucleosomen (*nucleosome positioning, nucleosome remodeling*)

Eine Reihe von Proteinkomplexen, wie z. B. SWI/SNF, ISWI, CHD oder INO80, kann unter Verbrauch von ATP Nucleosomen auf der DNA verschieben, entfernen oder ergänzen. Auf diese Weise wird die Zugänglichkeit der DNA für Transkriptionsfaktoren, Reparaturenzyme oder andere transaktive Faktoren reguliert. Damit beeinflussen diese Komplexe zahlreiche zelluläre Prozesse von der DNA-Replikation und DNA-Reparatur bis zur Transkription [28, 62, 83].

## Histonvarianten

Das „Standardnucleosom“ besteht aus einem Histonoktamer aus je 2 Histon-2A-, Histon-2B-, Histon-3- und Histon-4-Proteinen, um das sich die DNA windet. Die „Link-DNA“ zwischen 2 Nucleosomen wird vom Histon 1 besetzt. Von allen Histonen sind jedoch zahlreiche Varianten bekannt, die sich z. T. in ihren Eigenschaften unterscheiden und auf verschiedene Weise von der Zelle eingesetzt werden [77, 91]. Der spezifische Einsatz der Histonvarianten dient verschiedenen Prozessen wie der Regulation der Transkriptionskontrolle, Zellzykluskontrolle, DNA-Reparatur oder der Apoptose [91]. Andere Varianten wiederum kommen vermehrt in definierten Zelltypen oder Geweben vor. Ein Beispiel ist H3.4, das im Hoden exprimiert wird, oder H2A.Z, welches in embryonalen Stammzellen eine besondere Rolle spielt [90].

## Expressionsmuster nichtcodierender RNA

Neben der codierenden RNA, deren Information im Rahmen der Translation in Proteine übersetzt wird, existieren verschiedene Familien nichtcodierender RNA (ncRNA), die auf funktionell unterschiedliche Weise die Aktivität anderer Gene positiv oder negativ regulieren. Zu den ncRNA gehören beispielsweise die miRNA, die lncRNA oder die piRNA [26, 67].

Neben den oben dargestellten epigenetischen Modifikationen und Mechanismen gibt es noch einige weitere, wie zum Beispiel die Positionierung der Gene im Zellkern oder die nukleäre Struktur, auf die wir in diesem Artikel aber nicht im Detail eingehen wollen.

## Alterationen im Epigenom

Aufgrund der großen Bedeutung epigenetischer Informationen für Differenzierungsprozesse ist es nicht überraschend, dass Veränderungen der epigenetischen Information der Zelle entweder für das Auftreten von Entwicklungsstörungen oder Erkrankungen ursächlich sind oder auch nur zusammen mit diesen assoziiert auftreten [9, 39, 59, 88].

Lokal begrenzte epigenetische Alterationen auf dem kurzen Arm von Chromosom 11 (11p15.5) können beispielsweise ursächlich für das Beckwith-Wiedemann oder das Silver-Russel-Syndrom sein. Störungen der DNA-Methylierung des *MEG8*-Gens hingegen sind mit dem Temple-Syndrom assoziiert [12]. Des Weiteren wurden auch Patienten mit DNA-Methylierungsstörungen an multiplen Genloci mit z. T. schwerwiegendem Phänotyp beschrieben [11, 15].

Neben angeborenen epigenetischen Alterationen wurden auch erworbene Aberrationen, die mit definierten Krankheitsbildern oder krankheitsrelevanten Phänotypen einhergehen, identifiziert. Selbst bei sogenannten „Zivilisationskrankheiten“ treten diese auf. So wurden beispielsweise Veränderungen im DNA-Methylierungsmuster bei adipösen Patienten mit einem metabolischen Syndrom [3, 37] oder Patienten mit Diabetes mellitus [16] beschrieben. Selbst der individuelle Lebensstil wie Zigaretten-, Drogenkonsum und die Ernährungsweise hinterlässt charakteristische Spuren im DNA-Methylom [41]. Dabei ist die Reichweite dieser epigenetischen Veränderungen keinesfalls nur auf die direkt von den Umweltbedingungen betroffenen Individuen begrenzt. So konnten Bauer et al. zeigen, dass Neugeborene rauchender Mütter charakteristische Alterationen im Methylom aufwiesen, die auch noch mindestens 4 Jahre später

medgen 2016 · 28:424–434 DOI 10.1007/s11825-016-0115-1  
© Springer Medizin Verlag GmbH 2017

O. Ammerpohl · M. Deckert · M. Montesinos-Rongen

## Das Tumorepigenom – von der Genregulation über die Tumorklassifikation zum Therapietarget

### Zusammenfassung

Epigenetische Regulationsmechanismen sind essenziell für den koordinierten Ablauf zahlreicher zellulärer Prozesse wie die Differenzierung und Entwicklung oder auch die Anpassung der Genaktivität an die herrschenden Umweltbedingungen. Insbesondere Tumorerkrankungen gehen mit oftmals umfangreichen Alterationen im Epigenom einher. Diese Veränderungen sind dabei vielfach charakteristisch entweder für die Tumorentität, das Stadium der Erkrankung oder aber das klinische Ansprechen des Tumors auf eine Therapie

und damit die individuelle Prognose des Patienten. Nach einer kurzen Darstellung epigenetischer Marker und ihrer Bedeutung bei malignen Erkrankungen werden in diesem Artikel Alterationen im Tumorepigenom und ihre Nutzbarkeit im Rahmen einer individualisierten Medizin exemplarisch vorgestellt.

### Schlüsselwörter

Epigenetik · DNA-Methylierung · MGMT · Tumorepigenom

## The tumor epigenome – from gene regulation via tumor classification to therapy target

### Abstract

Epigenetic control mechanisms are essential for the coordination of numerous cellular processes, including differentiation and development as well as for the adaptation of gene activity according to environmental conditions. In particular, tumor diseases are often accompanied by comprehensive alterations in the epigenome. These alterations are frequently characteristic either for the tumor entity, the tumor state, the clinical response

of the tumor to an anti-cancer therapy or the individual prognosis of the patient. After a brief introduction into epigenetic marks and their impact for cancer, this article will focus on alterations in the tumor epigenome and their value for individualized medicine.

### Keywords

Epigenetics · DNA methylation · MGMT · Tumor epigenome

nachweisbar waren. Insbesondere Enhancer waren hiervon betroffen. Zudem zeigte die Studie, dass die epigenetische Deregulation eines *JNK2*-Enhancers mit einer Beeinträchtigung der Lungenfunktion im frühen Kindesalter einhergeht [8].

Zurzeit gibt es verschiedene (auch internationale) Forschungskonsortien, die sich mit epigenetischen Fragestellungen befassen. Das *International Human Epigenome Consortium* (IHEC) hat es sich zur Aufgabe gemacht, mindestens 1000 vollständige Epigenome (einschließlich hochaufgelöster Daten zu Histonmodifikationen, zur DNA-Methylierung, zu Transkriptionsstartpunkten sowie zur Expression von ncRNA) zu erheben und zusammen mit klinischen Daten zu analysieren

[1, 70]. Aufgrund der Individualität epigenetischer Daten sollte in derartigen Projekten perspektivisch aber auch dem Datenschutz (Anonymisierung der Daten u. ä.) besondere Beachtung zukommen, insbesondere, wenn sowohl genetische als auch epigenetische Daten erhoben werden [25].

## Das Tumorepigenom

Umfangreiche Alterationen im Epigenom sind ein charakteristisches Merkmal maligner Tumoren [68]. Im Folgenden soll eine Auswahl der typischen epigenetischen Alterationen in Tumoren dargestellt werden.

In nahezu allen malignen Tumoren sind Alterationen im Methylierungsmuster der DNA beschrieben worden

[68]. Dies kann sowohl regulatorische *cis*-aktive Elemente wie Enhancer oder Promotoren betreffen, die dadurch ihre Aktivität verändern, als auch eine Hypomethylierung repetitiver und transposabler Elemente beinhalten, die die Integrität des Genoms gefährdet. Im Gegensatz dazu sind CpG-Inseln in malignen Tumoren oftmals hypermethyliert [53]. In einigen Tumorentitäten wie dem kolorektalen Karzinom und dem Glioblastom ist dieses Phänomen sehr stark ausgeprägt, was für einen koordinierten Mechanismus in diesen Tumoren spricht. Dieser Phänotyp wird auch als CpG-Insel-Methylator-Phänotyp (CIMP) bezeichnet [73]. Interessanterweise ist der CIMP im kolorektalen Karzinom stark mit genetischen Mutationen im BRAF-Gen [82], in glialen Tumoren hingegen mit Mutationen der Isocitratdehydrogenase (IDH)-1/2-Gene [58] assoziiert. IDH-Mutationen betreffen bei glialen Tumoren zumeist das IDH1-Gen, wobei die IDH1-R132H-Mutation am häufigsten auftritt [89]. Sie gelten als sehr frühe genetische Alterationen in WHO Grad II-Gliomen [81]. Durch die Gain-of-function-Mutation kommt es zu einer vermehrten Produktion von 2-Hydroxyglurat, einem Onkometaboliten. IDH-Mutationen induzieren G-CIMP. Man geht davon aus, dass IDH-Mutationen und G-CIMP die Ursprungszelle der glialen Tumoren in einem stammzellartigen Zustand halten, der tumorigen ist [51, 75]. Während gliale Tumoren mit einer IDH-Mutation eine bessere Prognose haben, verhalten sich zytologisch gut differenzierte Astrozytome ohne IDH-Mutation klinisch so schlecht wie Glioblastome [78]. Nur relativ wenige Glioblastome zeigen IDH-Mutationen [57].

Eine aberrante DNA-Methylierung kann auch die Aktivität von Genen verändern. So ist von vielen Genen, die essenziell an DNA-Reparaturprozessen beteiligt sind, bekannt, dass sie in Tumoren epigenetisch dereguliert sind. Dazu gehören beispielsweise BRCA1 (Mammakarzinom), FANCF (Fanconi Anämie), MLH1 (Lynch-Syndrom, MSI) oder MGMT (Glioblastom) [74]. Im Falle des MSI zeigen aktuelle Befunde, dass

in in einer Vielzahl der Fälle MLH1 epigenetisch reprimiert ist [35].

Ein weiteres Phänomen, das regelmäßig in malignen Tumoren auftritt, ist der Verlust der elterlichen Prägung (*loss of imprinting*, LOI) insbesondere von Genen, die die Tumorgenese fördern [21]. Darüber hinaus sind zahlreiche genetische Mutationen in Genen jener Proteine beschrieben worden, die die DNA-Methylierung erkennen (MBDs, Kaiso) und weitere Proteinkomplexe an diese Stellen rekrutieren oder auch in Genen, die die DNA-Methylierung modifizieren (DNMT- oder TET-Familie).

Zudem führt in Tumoren ein aberrantes DNA-Methylierungsmuster häufig zu einer veränderten Aktivität von Insulatoren, was u. a. das Phänomen des LOI nach sich ziehen kann. So ist beispielsweise IGF2 aufgrund der DNA-Methylierung des Insulators auf beiden Allelen, was die Interaktion der DNA mit CTCF verhindert, in Tumoren häufig überexprimiert [56].

Die Aktivität von Komponenten der Komplexe, die die Positionierung von Nukleosomen beeinflussen und regulieren, kann in Tumoren durch genetische Mutationen als auch durch epigenetische Alterationen beeinträchtigt werden. So sind von SMARCA4, einer Komponente des SWI/SNF-Komplexes, in Burkitt-Lymphomen sowohl Mutationen im Gen als auch Alterationen im DNA-Methylierungsmuster beschrieben worden. Die Folge können Veränderungen in der Aktivität von Zielgenen oder anderer zellulärer Prozesse sein [46]. Auch sind Störungen beim Einsatz von Histonvarianten in Tumoren beschrieben worden. Beispielsweise rekrutiert die Variante H2A.Z.2 im Melanom BRD2 und E2F1 an E2F-Zielgene, dadurch werden diese Gene aktiviert und die Zellproliferation induziert. Eine hohe H2A.Z.2-Expression korreliert hier mit einer schlechten Prognose [76]. Veränderte Expressionsmuster von ncRNA sind sowohl bei malignen als auch nichtmalignen Erkrankungen beschrieben worden [23].

Diese Beispiele zeigen, dass alle Arten epigenetischer Modifikationen und Information in Tumoren von Alterationen betroffen sein können.

Epigenetische Modifikationen festigen die Aktivierung oder Inaktivierung von Genen während der Differenzierung. So werden differenzierungsrelevante Gene in Stammzellen durch die Polycomb-Repressive-Komplexe (PRC) reprimiert, epigenetisch jedoch in einem labilen Zustand gehalten. Das Chromatin enthält sowohl Marker für aktive als auch reprimierte Gene. Im Verlauf der Differenzierung werden Gene, die für eine definierte Differenzierungslinie nicht (mehr) benötigt werden, inaktiviert und durch DNA-Methylierung dauerhaft stillgelegt [13]. Die Zielgene des PRC2-Komplexes sind sowohl in vielen soliden als auch hämatologischen Neoplasien unter den im Tumor hypermethylierten Genen hochsignifikant angereichert [53]. Dieses unterstützt die These, dass Fehler während des Differenzierungsprozesses von unreifen Vorläuferzellen zu ausdifferenzierten Zellen die Tumortransformation bedingen.

Während epigenetische Alterationen direkt die Aktivität der Gene und die Stabilität des Genoms beeinflussen, können genetische Mutationen in wenigen Genen, die für die Etablierung bzw. die Interpretation der epigenetischen Muster verantwortlich sind (*epigenetic key players*), zu sehr umfangreichen epigenetischen Aberrationen führen. Dies ist im Hinblick auf die Evolution eines Tumors, in deren Verlauf zahlreiche Prozesse dereguliert und restriktive Kontrollmechanismen umgangen werden müssen [31], ein interessanter Aspekt. In der Tat sind Mutationen in den *epigenetic key players* in zahlreichen Tumorentitäten beschrieben worden. Dieses betrifft sowohl Gene, die die Etablierung und Löschung der DNA-Methylierung bedingen (DNMTase, TET-Proteine), als auch Histonvarianten, Komponenten der Polycomb-Repressiven-Komplexe (EDH2, EED, SUZ12) und andere histonmodifizierende Enzyme wie MLL und SETD2 oder Komponenten von chromatinremodulierenden Komplexen (SMARCA4, ATRX und CHD-Proteine) [68].

## Tumorklassifikation anhand epigenetischer Alterationen

Da epigenetische Alterationen in Tumoren zum Teil charakteristisch für definierte Entitäten oder spezifische Eigenschaften einiger Tumorzellpopulationen sind, lassen sie sich auch für diagnostische oder prognostische Zwecke einsetzen. Die Zahl der Publikationen zu diesem Thema ist in den vergangenen Jahren deutlich angestiegen. Dabei wurden Arbeiten zur epigenetischen Klassifizierung von Tumoren an zahlreichen Tumorentitäten und mit unterschiedlichen Fragestellungen durchgeführt (■ **Abb. 1**).

Eine DNA-Methylierungsanalyse des Tumorgewebes von 228 Patienten mit anaplastischen Gliomen sowie 55 Patienten mit einem Glioblastom identifizierte zunächst 2 Hauptgruppen, basierend auf einem CIMP-positiven und -negativen Phänotyp. Die CIMP-positive Patientengruppe zerfiel jedoch weiter in Gruppen mit Copy-number-Veränderungen auf den Chromosomenarmen 1p und 19q. Dabei korrelierte die Klassifikation aufgrund CIMP und 1p/19q-Veränderungen signifikant mit dem Überleben der Patienten: Die beste Prognose hatten Patienten mit CIMP und Deletionen in 1p/19q, gefolgt von Patienten mit CIMP ohne Deletionen. Die schlechteste Prognose hatten Patienten ohne CIMP-Phänotyp [85]. In einer Studie zum Mammakarzinom konnten die Autoren zeigen, dass der CIMP-Phänotyp auch bei diesem Tumor mit einem charakteristischen klinischen Phänotyp assoziiert ist, in diesem Fall mit dem lobulären Subtyp [63]. Alterationen im DNA-Methylierungsmuster können auch genutzt werden, um Entitäten hämatologischer Neoplasien zu differenzieren. Dabei sind z. T. Untersuchungen epigenetischer Alterationen anderen Verfahren, wie beispielsweise Genexpressionsstudien, überlegen [46–48].

Ebenso kann die aberrante Expression epigenetischer Regulatoren von diagnostischem Wert sein. Im Prostatakarzinom ist beispielsweise BAZ2A regelmäßig überexprimiert und interagiert mit EZH2, einer Komponente des PRC2-Komplexes. Die BAZ2A-Überexpression ist im Prostatakarzinom mit dem Auf-

treten eines CIMP-Phänotyps assoziiert. Das BAZ2A-Expressionsniveau ist ein Marker für das Tumorstadium, die postoperative Entwicklung des PSA-Spiegels sowie das Metastasierungspotenzial [29].

Ein häufiges Problem bei der Therapie maligner Tumore ist, dass einige Patienten von einer bestimmten Therapie profitieren, andere jedoch nur gering oder gar nicht. Um im Rahmen einer gezielten personalisierten Medizin die adäquate Therapie für individuelle Patienten auszuwählen, können genetische oder epigenetische Marker hilfreich sein. So ist die Therapie des metastasierenden kolorektalen Karzinoms mit Anti-EGFR-Antikörpern für einige Patienten eine Option. Wie ein japanisches Team zeigen konnte, ist in diesem Falle der genomweite DNA-Methylierungsstatus ein prädiktiver Faktor für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben sowie ein starker Prädiktor für das Ansprechen der Patienten auf eine Anti-EGFR-Therapie [60].

Ein weiteres gut dokumentiertes Beispiel ist die Therapie des Glioblastoms, eines Tumors, der zumeist mit einer sehr schlechten Prognose assoziiert ist, mit Temozolomid, einem alkylierenden Chemotherapeutikum, welches den Vorteil bietet, dass es oral appliziert werden kann. Die O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT) ist ein DNA-Reparaturenzym, welches die Resistenz glialer Tumorzellen gegenüber Alkylanzien reguliert. Die epigenetische Inaktivierung des MGMT-Gens verhindert die Reparatur von DNA-Schäden, welche durch das Alkylans Temozolomid induziert wurden. Daraus resultiert eine erhöhte Chemosensitivität. Entsprechend konnte in einer Studie von 206 Glioblastompatienten gezeigt werden, dass sich eine Promotormethylierung des MGMT-Gens prognostisch günstiger darstellt, insbesondere für Patienten, welche mit Temozolomid behandelt wurden [34]. Eine weitere Studie konnte in 331 Glioblastompatienten aufzeigen, dass eine Behandlung mit Temozolomid bei einer Promotormethylierung von MGMT für die Patienten zu einem besseren klinischen Verlauf führte, jedoch bei einer nicht vorhandenen Promotormethylierung von MGMT und

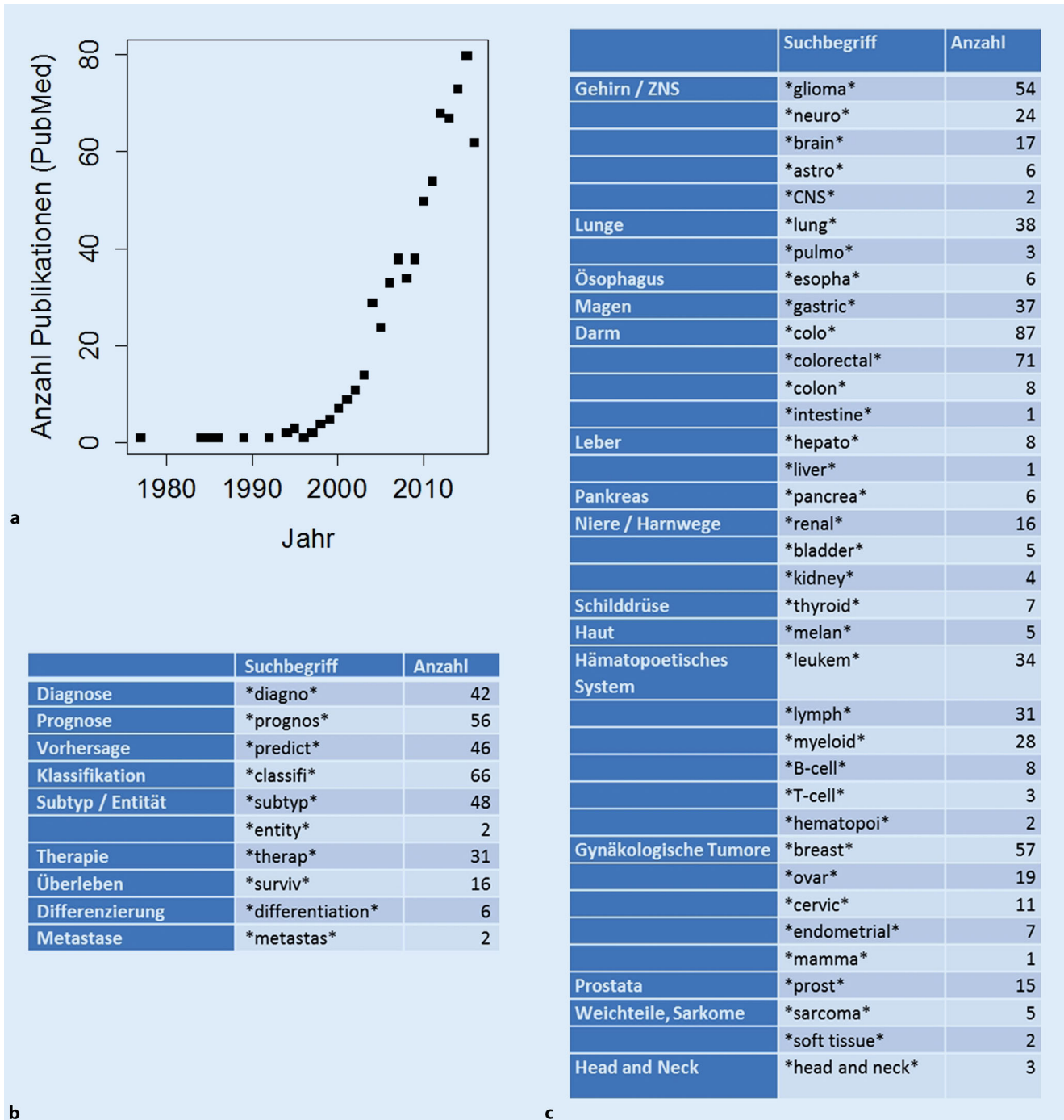
Gabe von Temozolomid einen schlechteren klinischen Verlauf zur Folge hatte [84]. Aufgrund der prognostischen und therapeutischen Relevanz gehört nach der aktuell revidierten WHO-Klassifikation für Tumoren des Nervensystems die Analyse des MGMT-Promotorstatus bei Glioblastomen ebenso wie die Analyse des IDH-Mutationsstatus zum diagnostischen Standard [50]. Dies ist auch deshalb wichtig, weil weniger als 50 % der Glioblastome eine MGMT-Promotormethylierung aufweisen.

Im Falle der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) hat sich dagegen der Methylierungsstatus eines Nukleotids, das 223 bp downstream des Transkriptionsstartpunktes des ZAP-70-Gens liegt, als verlässlicher prädiktiver Marker erwiesen. Niedrige DNA-Methylierungswerte (<20 %) waren signifikant mit einer kurzen Überlebenszeit assoziiert. Die prognostische Aussagekraft dieser Analyse ist der einer IGHV-Status- oder aber einer CD38- oder ZAP-70-Expressionsanalyse überlegen [20]. Dieses Beispiel zeigt den Nutzen selbst sehr fokussierter DNA-Methylierungsuntersuchungen für die Diagnostik.

Aus klinischer Sicht ist es sehr interessant, dass Alterationen im DNA-Methylom von Tumoren auch im Probenmaterial von Liquid Biopsies nachgewiesen werden können. Tumor-DNA, die von malignen Zellen, die zugrunde gehen, in den Blutstrom abgegeben wurde, lässt sich in einer Blutprobe des Patienten nachweisen und so für diagnostische oder prognostische Zwecke nutzen. Ein weiterer Vorteil epigenetischer Muster für die Diagnostik ist ihre hohe Gewebespezifität. Diese können bei Tumoren mit unbekannter Abstammung (*cancer of unknown primary*, CUP) die Identifizierung des ursprünglichen primären Tumorherdes oder der Tumorentität erleichtern und gezielte therapeutische Ansätze ermöglichen [4].

## Epigenetische Alterationen als therapeutisches Ziel

Epigenetische Alterationen in Tumoren prägen jedoch nicht nur den Tumorphänotyp und können zur Diagnose und Klassifikation der Erkrankung dienen, sie



**Abb. 1** ▲ Übersicht über Publikationen zum Thema „Tumorklassifikation“ und DNA-Methylierung in PubMed. Eine Abfrage bei PubMed mit den Stichwörtern „tumor classification, dna methylation“ ergab 714 Treffer (Stand: 14.12.2016). In der Datenbank hinterlegte Publikationen zu diesem Themenkreis haben in den letzten Jahren kontinuierlich zugenommen (a). Eine weitere Suche mit verschiedenen Suchbegriffen ausschließlich in den Überschriften der Artikel zeigt, dass sowohl unterschiedliche klinische Aspekte (Diagnostik, Prognose und Therapie, aber auch Klassifikation und Überleben, b) als auch eine Vielzahl unterschiedlicher Tumorentitäten (c) untersucht werden

können auch das Ziel der Therapie werden. Da enzymvermittelte epigenetische Modifikationen im Gegensatz zu genetischen Veränderungen in der Regel durch normale enzymatische Prozesse reversibel sind, bieten sie sich zwar als Ziel im Rahmen einer Therapie an, allerdings bedeutet dieses auch ein erhöhtes Risiko, dass die unvorteilhaften Methylierungsmuster nach dem Ende der Therapie erneut etabliert werden. Es ist in diesem Falle also eine niedrigere Stabilität der etablierten epigenetischen Muster zu erwarten. Als Ziel im Rahmen einer Therapie kommen momentan 2 epigenetische Modifikationen in Frage: die DNA-Methylierung und die Acetylierung der Histone.

Die DNA-Methyltransferase I lässt sich durch 5-Azacytidine (Vidaza, Celgene, USA) oder 5-Azadeoxycytidin (Dacagon, Eisai, Japan sowie Johnson & Johnson, USA) inhibieren. Beide Substanzen können intravenös oder subkutan zur Behandlung des Myelodysplastischen Syndroms (MDS) verabreicht werden. Während die Effekte in klinischen Studien jedoch wenig vielversprechend waren, besteht eine wesentliche Nebenwirkung in einer Myelosuppression.

Aktuelle Studien zeigen einen interessanten Weg auf, wie diese Inhibitoren eingesetzt werden können und wie sie wirken. Schon seit langem ist bekannt, dass endogene retrovirale Gene, die einen wesentlichen Teil des humanen Genoms ausmachen, durch eine starke DNA-Methylierung inaktiviert werden. Die Inhibierung der DNA-Methyltransferasen führt zu einer Verminderung der Methylierung der retroviralen Gene und zu ihrer Aktivierung. Das Auftreten doppelsträngiger RNA führt zur Aktivierung des MDA5/MAVS-Signalweges und damit zur Aktivierung einer Interferon-Typ-1-Reaktion und letztlich zur Apoptose [18, 65, 69]. Dieser Mechanismus kann als Aktivierung des angeborenen Immunsystems auf dem Boden einer viral induzierten molekularen Mimikry interpretiert werden. Hier könnte eine Behandlung mit DNMTase-Inhibitoren beispielsweise das Ansprechen auf eine nachfolgende Anti-CTLA4-Therapie verbessern.

Darüber hinaus sind seit etwa 10 Jahren Inhibitoren von Histondeacetylasen (HDAC) auf dem Markt, die das Acetylierungsniveau der Histone erhöhen. Zur Behandlung des kutanen T-Zell-Lymphoms sind Vorinostat (eine aromatische Verbindung aus der Gruppe der Hydroxamsäuren, Handelsname: Zolinza, Merck, USA) und Romidepsin (cyclisches Peptid, Handelsname: Istodax, Celgene, USA; Zulassung in den USA) zugelassen, Letzteres ist von der FDA auch für die Behandlung des peripheren T-Zell-Lymphoms. Nebenwirkungen sind gastrointestinale Symptome, Fatigue, Anorexie, Anämie und Infektionen [33].

Interessanterweise zeigen In-vitro-Daten bei kombinierter Behandlung von Tumorzellen mit HDAC-Inhibitoren und klassischen Chemotherapeutika einen gegenüber einer Behandlung mit Monosubstanzen überadditiven Effekt. Dies könnte zukünftig zu einer verbesserten Prognose von Patienten, die eine „epigenetische“ Antitumorthherapie erhalten, beitragen [6, 66].

Die bislang im klinischen Alltag eingesetzten epigenetischen Inhibitoren wirken sehr unspezifisch. Eine Begrenzung der Wirkung auf ausgewählte Sequenzen im Genom ist nicht möglich. In einer vor kurzem erschienenen Arbeit ist es jetzt jedoch gelungen, durch die Fusion epigenetischer Enzyme (Tet1 oder Dnmt3a) mit einer katalytisch inaktiven Cas9-Variante gezielte Modifikationen im Methylom vorzunehmen. Hier wird die Spezifität also letztlich durch Komponenten des CRISPR/Cas-Systems vermittelt [49]. Wenngleich diese Technologie noch weit vom klinischen Einsatz entfernt sein mag, zeigen diese Daten interessanterweise, dass prinzipiell eine spezifische Modifikation des Epigenoms möglich ist.

## Fazit für die Praxis

**Alterationen im Epigenom sind nicht nur ein Charakteristikum maligner Tumore, sondern sind aufgrund ihrer Spezifität für individuelle Entitäten auch von diagnostischem Interesse. Darüber hinaus spiegeln epigenetische Alterationen auch phänotypische Eigenschaften des jeweiligen Tumors wider,**

**die von großem prognostischem oder therapeutischem Wert sein können, beispielsweise für die Auswahl einer auf den individuellen Tumor angepassten Therapie im Rahmen einer personalisierten Medizin.**

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. O. Ammerpohl**  
Institut für Humangenetik, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
Schwanenweg 24, 24105 Kiel, Deutschland  
oammerpohl@medgen.uni-kiel.de

**Förderung.** Eigene Untersuchungen der Autoren zu epigenetischen Biomarkern werden gefördert aus Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung, Fördernummer 82DZL001A5, der Deutschen Forschungsgemeinschaft (AM343/2-3) sowie der Deutschen Krebshilfe (70112052).

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** O. Ammerpohl, M. Deckert und M. Montesinos-Rongen geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Alle beschriebenen Untersuchungen am Menschen wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethik-Kommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Patienten liegt eine Einverständniserklärung vor.

## Literatur

1. Abbott A (2011) Europe to map the human epigenome. *Nature* 477(7366):518. doi:10.1038/477518a
2. Adalsteinsson BT, Ferguson-Smith AC (2014) Epigenetic control of the genome-lessons from genomic imprinting. *Genes (Basel)* 5(3):635–655. doi:10.3390/genes5030635
3. Ahrens M, Ammerpohl O, von Schonfels W, Kolarova J, Bens S, Itzel T, Teufel A, Herrmann A, Brosch M, Hinrichsen H, Erhart W, Egberts J, Sipos B, Schreiber S, Hasler R, Stickel F, Becker T, Krawczak M, Rocken C, Siebert R, Schafmayer C, Hampe J (2013) DNA methylation analysis in nonalcoholic fatty liver disease suggests distinct disease-specific and remodeling signatures after bariatric surgery. *Cell Metab* 18(2):296–302. doi:10.1016/j.cmet.2013.07.004
4. Ammerpohl O, Scheufele S, Siebert R (2016) Analyses of epigenetic markers in liquid biopsies: information from beyond the genome. *Med Genet* 28(2):251–258. doi:10.1007/s11825-016-0093-3
5. Ammerpohl O, Schmitz A, Steinmüller L, Renkawitz R (1998) Repression of the mouse M-lysozyme gene involves both hindrance of enhancer factor binding to the methylated enhancer and histone deacetylation. *Nucleic Acids Res* 26(23):5256–5260
6. Ammerpohl O, Trauzold A, Schniewind B, Griep U, Pilarsky C, Grutzmann R, Saeger HD, Janssen O, Sipos B, Kloppel G, Kalthoff H (2007) Complemen-



- tary effects of HDAC inhibitor 4-PB on gap junction communication and cellular export mechanisms support restoration of chemosensitivity of PDAC cells. *Br J Cancer* 96(1):73–81. doi:10.1038/sj.bjc.6603511
7. Bartolomei MS, Ferguson-Smith AC (2011) Mammalian genomic imprinting. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 3:7. doi:10.1101/cshperspect.a002592
  8. Bauer T, Trump S, Ishaque N, Thurmann L, Gu L, Bauer M, Bieg M, Gu Z, Weichenhan D, Mallm JP, Roder S, Herberth G, Takada E, Mucke O, Winter M, Junge KM, Grutzmann K, Rolke-Kampczyk U, Wang Q, Lawrenz C, Borte M, Polte T, Schlesner M, Schanne M, Wiemann S, Georg C, Stunnenberg HG, Plass C, Rippe K, Mizuguchi J, Herrmann C, Eils R, Lehmann I (2016) Environment-induced epigenetic reprogramming in genomic regulatory elements in smoking mothers and their children. *Mol Syst Biol* 12(3):861. doi:10.15252/msb.20156520
  9. Bayarsaihan D (2016) Epigenetic mechanisms involved in modulation of inflammatory diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 19(4):263–269. doi:10.1097/MCO.0000000000000281
  10. Bell AC, Felsenfeld G (2000) Methylation of a CTCF-dependent boundary controls imprinted expression of the Igf2 gene. *Nature* 405(6785):482–485. doi:10.1038/35013100
  11. Bens S, Kolarova J, Beygo J, Buiting K, Caliebe A, Eggermann T, Gillessen-Kaesbach G, Prawitt D, Thiele-Schmitz S, Begemann M, Enklaar T, Gutwein J, Haake A, Paul U, Richter J, Soellner L, Vater I, Monk D, Horsthemke B, Ammerpohl O, Siebert R (2016) Phenotypic spectrum and extent of DNA methylation defects associated with multilocus imprinting disturbances. *Epigenomics* 8(6):801–816. doi:10.2217/epi.2016-0007
  12. Bens S, Kolarova J, Gillessen-Kaesbach G, Buiting K, Beygo J, Caliebe A, Ammerpohl O, Siebert R (2015) The differentially methylated region of MEG8 is hypermethylated in patients with Temple syndrome. *Epigenomics* 7(7):1089–1097. doi:10.2217/epi.15.73
  13. Bernstein BE, Mikkelsen TS, Xie X, Kamal M, Huebert DJ, Cuff J, Fry B, Meissner A, Wernig M, Plath K, Jaenisch R, Wagschal A, Feil R, Schreiber SL, Lander ES (2006) A bivalent chromatin structure marks key developmental genes in embryonic stem cells. *Cell* 125(2):315–326. doi:10.1016/j.cell.2006.02.041
  14. Braun CJ, Hemann MT (2016) Rewiring the solid tumor epigenome for cancer therapy. *Expert Rev Anticancer Ther* 16(9):977–987. doi:10.1080/14737140.2016.1212663
  15. Caliebe A, Richter J, Ammerpohl O, Kanber D, Beygo J, Bens S, Haake A, Juttner E, Korn B, Mackay DJ, Martin-Subero JI, Nagel I, Sebire NJ, Seidmann L, Vater I, von Kaisenberg CS, Temple IK, Horsthemke B, Buiting K, Siebert R (2014) A familial disorder of altered DNA-methylation. *J Med Genet* 51(6):407–412. doi:10.1136/jmedgenet-2013-102149
  16. Chambers JC, Loh M, Lehne B, Drong A, Kriebel J, Motta V, Wahl S, Elliott HR, Rota F, Scott WR, Zhang W, Tan ST, Campanella G, Chadeau-Hyam M, Yengo L, Richmond RC, Adamowicz-Brice M, Afzal U, Bozaoglu K, Mok ZY, Ng HK, Pattou F, Prokisch H, Rozario MA, Tarantini L, Abbott J, Ala-Korpela M, Alberti B, Ammerpohl O, Bertazzi PA, Blancher C, Caiazzo R, Danesh J, Gaunt TR, de Lusignan S, Gieger C, Illig T, Jha S, Jones S, Jowett J, Kangas AJ, Kasturiratne A, Kato N, Kotea N, Kowlessur S, Pitkaniemi J, Punjabi P, Saleheen D, Schafmayer C, Soininen P, Tai ES, Thorand B, Tuomilehto J, Wickremasinghe AR, Kyrtopoulos SA, Aitman TJ, Herder C, Hampe J, Cauchi S, Relton CL, Froguel P, Soong R, Vineis P, Jarvelin MR, Scott J, Grallert H, Bollati V, Elliott P, McCarthy MI, Kooper JS (2015) Epigenome-wide association of DNA methylation markers in peripheral blood from Indian Asians and Europeans with incident type 2 diabetes: a nested case-control study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3(7):526–534. doi:10.1016/S2213-8587(15)00127-8
  17. Chi P, Allis CD, Wang GG (2010) Covalent histone modifications – miswritten, misinterpreted and mis-erased in human cancers. *Nat Rev Cancer* 10(7):457–469. doi:10.1038/nrc2876
  18. Chiappinelli KB, Strissel PL, Desrichard A, Li H, Henke C, Akman B, Hein A, Rote NS, Cope LM, Snyder A, Makarov V, Budhu S, Slamon DJ, Wolchok JD, Pardoll DM, Beckmann MW, Zahnow CA, Merghoub T, Chan TA, Baylin SB, Strick R (2016) Inhibiting DNA Methylation causes an interferon response in cancer via dsRNA including endogenous retroviruses. *Cell* 164(5):1073. doi:10.1016/j.cell.2015.10.020
  19. Choufani S, Shuman C, Weksberg R (2010) Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 154C(3):343–354. doi:10.1002/ajmg.c.30267
  20. Claus R, Lucas DM, Ruppert AS, Williams KE, Weng D, Patterson K, Zucknick M, Oakes CC, Rassenti LZ, Greaves AW, Geyer S, Wierda WG, Brown JR, Gribben JG, Barrientos JC, Rai KR, Kay NE, Kipps TJ, Shields P, Zhao W, Grever MR, Plass C, Byrd JC (2014) Validation of ZAP-70 methylation and its relative significance in predicting outcome in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 124(1):42–48. doi:10.1182/blood-2014-02-555722
  21. Cui H (2007) Loss of imprinting of IGF2 as an epigenetic marker for the risk of human cancer. *Dis Markers* 23(1–2):105–112
  22. Deaton AM, Bird A (2011) CpG islands and the regulation of transcription. *Genes Dev* 25(10):1010–1022. doi:10.1101/gad.2037511
  23. Doose G, Haake A, Bernhart SH, Lopez C, Duggimpudi S, Wojciech F, Bergmann AK, Borkhardt A, Burkhardt B, Clavie A, Dimitrova L, Haas S, Hoell JI, Hummel M, Karsch D, Klapper W, Kleo K, Kretzmer H, Kreuz M, Kuppers R, Lawrenz C, Lenze D, Loeffler M, Mantovani-Loffler L, Moller P, Ott G, Richter J, Rohde M, Rosenstiel P, Rosenwald A, Schilhabel M, Schneider M, Scholz I, Stilgenbauer S, Stunnenberg HG, Szczepanowski M, Trumper L, Weniger MA, Consortium IM-S, Hoffmann S, Siebert R, Iaccarino I (2015) MINCR is a MYC-induced lncRNA able to modulate MYC's transcriptional network in Burkitt lymphoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 112(38):E5261–E5270. doi:10.1073/pnas.1505753112
  24. Du Q, Luu PL, Stirzaker C, Clark SJ (2015) Methyl-CpG-binding domain proteins: readers of the epigenome. *Epigenomics* 7(6):1051–1073. doi:10.2217/epi.15.39
  25. Dyke SO, Cheung WA, Joly Y, Ammerpohl O, Lutsik P, Rothstein MA, Caron M, Busche S, Bourque G, Ronnblom L, Fliecek P, Beck S, Hirst M, Stunnenberg H, Siebert R, Walter J, Pastinen T (2015) Epigenome data release: a participant-centered approach to privacy protection. *Genome Biol* 16:142. doi:10.1186/s13059-015-0723-0
  26. Eidem TM, Kugel JF, Goodrich JA (2016) Noncoding RNAs: regulators of the mammalian transcription machinery. *J Mol Biol* 428(12):2652–2659. doi:10.1016/j.jmb.2016.02.019
  27. Filipkova GN, Fagerlie S, Klenova EM, Myers C, Dehner Y, Goodwin G, Neiman PE, Collins SJ, Lobanenko VV (1996) An exceptionally conserved transcriptional repressor, CTCF, employs different combinations of zinc fingers to bind diverged promoter sequences of avian and mammalian c-myc oncogenes. *Mol Cell Biol* 16(6):2802–2813
  28. Gaffney DJ, McVicker G, Pai AA, Fondufe-Mitendorf YN, Lewellen N, Michelini K, Widom J, Gilad Y, Pritchard JK (2012) Controls of nucleosome positioning in the human genome. *Plos Genet* 8(11):e1003036. doi:10.1371/journal.pgen.1003036
  29. Gu L, Frommel SC, Oakes CC, Simon R, Grupp K, Gerig CY, Bar D, Robinson MD, Baer C, Weiss M, Gu Z, Schapira M, Kuner R, Sultmann H, Provenzano M, Cancer IPO EOP, Yaspo ML, Brors B, Korbel J, Schlomm T, Sauter G, Eils R, Plass C, Santoro R (2015) BAZ2A (TIP5) is involved in epigenetic alterations in prostate cancer and its overexpression predicts disease recurrence. *Nat Genet* 47(1):22–30. doi:10.1038/ng.3165
  30. Guasconi V, Souidi M, Ait-Si-Ali S (2005) Nuclear positioning, gene activity and cancer. *Cancer Biol Ther* 4(2):134–138
  31. Hanahan D, Weinberg RA (2011) Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144(5):646–674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013
  32. Hark AT, Schoenherr CJ, Katz DJ, Ingram RS, Levorse JM, Tilghman SM (2000) CTCF mediates methylation-sensitive enhancer-blocking activity at the H19/Igf2 locus. *Nature* 405(6785):486–489. doi:10.1038/35013106
  33. Hassler MR, Schiefer AI, Egger G (2013) Combating the epigenome: epigenetic drugs against non-Hodgkin's lymphoma. *Epigenomics* 5(4):397–415. doi:10.2217/epi.13.39
  34. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JE, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzer RC, Stupp R (2005) MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352(10):997–1003. doi:10.1056/NEJMoa043331
  35. Herman JG, Umar A, Polyak K, Graff JR, Ahuja N, Issa JP, Markowitz S, Willson JK, Hamilton SR, Kinzler KW, Kane MF, Kolodner RD, Vogelstein B, Kunkel TA, Baylin SB (1998) Incidence and functional consequences of hMLH1 promoter hypermethylation in colorectal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 95(12):6870–6875
  36. Horvath S (2013) DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol* 14(10):R115. doi:10.1186/gb-2013-14-10-r115
  37. Horvath S, Levine AJ (2015) HIV-1 infection accelerates age according to the epigenetic clock. *J Infect Dis* 212(10):1563–1573. doi:10.1093/infdis/jiv277
  38. Irizarry RA, Ladd-Acosta C, Wen B, Wu Z, Montano C, Onyango P, Cui H, Gabo K, Rongione M, Webster M, Ji H, Potash JB, Sabuncyan S, Feinberg AP (2009) The human colon cancer methylome shows similar hypo- and hypermethylation at conserved tissue-specific CpG island shores. *Nat Genet* 41(2):178–186. doi:10.1038/ng.298
  39. Issa JP (2002) Epigenetic variation and human disease. *J Nutr* 132(8 Suppl):2388S–2392S
  40. Jia Z, Wu X, Cao D, Wang C, You L, Jin M, Wen S, Cao X, Jiang J (2016) Polymorphisms of the DNA Methyltransferase 1 gene predict survival of gastric cancer patients receiving tumorectomy. *Dis Markers* 2016:8578064. doi:10.1155/2016/8578064
  41. Joehanes R, Just AC, Marioni RE, Pilling LC, Reynolds LM, Mandaviya PR, Guan W, Xu T, Elks CE, Aslibekyan S, Moreno-Macias H, Smith JA, Brody JA, Dhingra R, Yousefi P, Pankow JS, Kunze S, Shah S,

- McRae AF, Lohman K, Sha J, Absher DM, Ferrucci L, Zhao W, Demerath EW, Bressler J, Grove ML, Huan T, Liu C, Mendelson MM, Yao C, Kiel DP, Peters A, Wang-Sattler R, Visscher PM, Wray NR, Starr JM, Ding J, Rodriguez CJ, Wareham NJ, Irvin MR, Zhi D, Bardahl M, Vineis P, Ambatipudi S, Uitterlinden AG, Hofman A, Schwartz J, Colicino E, Hou L, Vokonas PS, Hernandez DG, Singleton AB, Bandinelli S, Turner ST, Ware EB, Smith AK, Klengel T, Binder EB, Psaty BM, Taylor KD, Gharib SA, Swenson BR, Liang L, DeMeo DL, O'Connor GT, Herceg Z, Ressler KJ, Conneely KN, Sotoodehnia N, Kardina SL, Melzer D, Baccarelli AA, van Meurs JB, Romieu I, Arnett DK, Ong KK, Liu Y, Waldenberger M, Deary IJ, Fornage M, Levy D, London SJ (2016) Epigenetic signatures of cigarette smoking. *Circ Cardiovasc Genet*. doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001506
42. Jones PA, Baylin SB (2002) The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet* 3(6):415–428. doi:10.1038/nrg816
43. Kao HW, Liang DC, Kuo MC, Wu JH, Dunn P, Wang PN, Lin TL, Shih YS, Liang ST, Lin TH, Lai CY, Lin CH, Shih LY (2015) High frequency of additional gene mutations in acute myeloid leukemia with MLL partial tandem duplication: DNMT3A mutation is associated with poor prognosis. *Oncotarget* 6(32):33217–33225. doi:10.18632/oncotarget.5202
44. Koya J, Kataoka K, Sato T, Bando M, Kato Y, Tsuruta-Kishino T, Kobayashi H, Narukawa K, Miyoshi H, Shirahige K, Kurokawa M (2016) DNMT3A R882 mutants interact with polycomb proteins to block haematopoietic stem and leukaemic cell differentiation. *Nat Commun* 7:10924. doi:10.1038/ncomms10924
45. Kreck B, Richter J, Ammerpohl O, Barann M, Esser D, Petersen BS, Vater I, Murga Penas EM, Bormann Chung CA, Seisenberger S, Lee Boyd V, Smallwood S, Drexler HG, Macleod RA, Hummel M, Krueger F, Hasler R, Schreiber S, Rosenstiel P, Franke A, Siebert R (2013) Base-pair resolution DNA methylome of the EBV-positive Endemic Burkitt lymphoma cell line DAUDI determined by SOLiD bisulfite-sequencing. *Leukemia* 27(8):1751–1753. doi:10.1038/leu.2013.4
46. Kretzmer H, Bernhart SH, Wang W, Haake A, Weniger MA, Bergmann AK, Betts MJ, Carrillo-de-Santa-Pau E, Doose G, Gutwein J, Richter J, Hovestadt V, Huang B, Rico D, Juhling F, Kolarova J, Lu Q, Otto C, Wagener R, Arnolds J, Burkhardt B, Claviez A, Drexler HG, Eberth S, Eils R, Flicek P, Haas S, Hummel M, Karsch D, Kerstens HH, Klapper W, Kreuz M, Lawrenz C, Lenze D, Loeffler M, Lopez C, Macleod RA, Martens JH, Kulis M, Martin-Subero JI, Moller P, Nagel I, Picelli S, Vater I, Rohde M, Rosenstiel P, Rosolowski M, Russell RB, Schilhabel M, Schlesner M, Stadler PF, Szczepanowski M, Trumper L, Stunnenberg HG, project IM-S, project B, Kuppers R, Ammerpohl O, Lichter P, Siebert R, Hoffmann S, Radlwimmer B (2015) DNA methylome analysis in Burkitt and follicular lymphomas identifies differentially methylated regions linked to somatic mutation and transcriptional control. *Nat Genet* 47(11):1316–1325. doi:10.1038/ng.3413
47. Kulis M, Heath S, Bibikova M, Queiros AC, Navarro A, Clot G, Martinez-Trillos A, Castellano G, Brun-Heath I, Pinyol M, Barberan-Soler S, Papanaiakos P, Jares P, Bea S, Rico D, Ecker S, Rubio M, Royo R, Ho V, Klotzle B, Hernandez L, Conde L, Lopez-Guerra M, Colomer D, Villamor N, Aymerich M, Rozman M, Bayes M, Gut M, Gelpi JL, Orozco M, Fan JB, Quesada V, Puente XS, Pisanò DG, Valencia A, Lopez-Guillermo A, Gut I, Lopez-Otin C, Campo E, Martin-Subero JI (2012) Epigenomic analysis detects widespread gene-body DNA hypomethylation in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Genet* 44(11):1236–1242. doi:10.1038/ng.2443
48. Kulis M, Merkel A, Heath S, Queiros AC, Schuyler RP, Castellano G, Beekman R, Rainieri E, Esteve A, Clot G, Verdaguer-Dot N, Duran-Ferrer M, Russinol N, Vilarrasa-Blasi R, Ecker S, Pancaldi V, Rico D, Agueda L, Blanc J, Richardson D, Clarke L, Datta A, Pascual M, Agirre X, Prosper F, Alignani D, Paiva B, Caron G, Fest T, Muench MO, Fomin ME, Lee ST, Wiemels JL, Valencia A, Gut M, Flicek P, Stunnenberg HG, Siebert R, Kuppers R, Gut IG, Campo E, Martin-Subero JI (2015) Whole-genome fingerprint of the DNA methylome during human B cell differentiation. *Nat Genet* 47(7):746–756. doi:10.1038/ng.3291
49. Liu XS, Wu H, Ji X, Stelzer Y, Wu X, Czauderna S, Shu J, Dadon D, Young RA, Jaenisch R (2016) Editing DNA methylation in the mammalian genome. *Cell* 167(1):233–247.e17. doi:10.1016/j.cell.2016.08.056
50. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Westler OD, Kleihues P, Ellison DW (2016) The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol* 131(6):803–820. doi:10.1007/s00401-016-1545-1
51. Lu C, Ward PS, Kapoor GS, Rohle D, Turcan S, Abdel-Wahab O, Edwards CR, Khanin R, Figueroa ME, Melnick A, Wellen KE, O'Rourke DM, Berger SL, Chan TA, Levine RL, Mellinghoff IK, Thompson CB (2012) IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation. *Nature* 483(7390):474–478. doi:10.1038/nature10860
52. Luo Y, Yu L, Yu T, Jiang F, Cai X, Zhao Y, Pan S, Luo C (2015) The association of DNA methyltransferase 1 gene polymorphisms with susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia. *Biomed Pharmacother* 73:35–39. doi:10.1016/j.biopha.2015.05.001
53. Martin-Subero JI, Ammerpohl O, Bibikova M, Wickham-Garcia E, Agirre X, Alvarez S, Bruggemann M, Bug S, Calasanz MJ, Deckert M, Dreyling M, Du MQ, Durig J, Dyer MJ, Fan JB, Gesk S, Hansmann ML, Harder L, Hartmann S, Klapper W, Kuppers R, Montesinos-Rongen M, Nagel I, Pott C, Richter J, Roman-Gomez J, Seifert M, Stein H, Suela J, Trumper L, Vater I, Prosper F, Haferlach C, Cruz Cigudosa J, Siebert R (2009) A comprehensive microarray-based DNA methylation study of 367 hematological neoplasms. *PLOS ONE* 4(9):e6986. doi:10.1371/journal.pone.0006986
54. Mills AA (2010) Throwing the cancer switch: reciprocal roles of polycomb and trithorax proteins. *Nat Rev Cancer* 10(10):669–682. doi:10.1038/nrc2931
55. Nakabayashi K, Trujillo AM, Tayama C, Camprubi C, Yoshida W, Lapunzina P, Sanchez A, Soejima H, Aburatani H, Nagae G, Ogata T, Hata K, Monk D (2011) Methylation screening of reciprocal genome-wide UPDs identifies novel human-specific imprinted genes. *Hum Mol Genet* 20(16):3188–3197. doi:10.1093/hmg/ddr224
56. Nakagawa H, Chadwick RB, Peltomaki P, Plass C, Nakamura Y, de La Chapelle A (2001) Loss of imprinting of the insulin-like growth factor II gene occurs by biallelic methylation in a core region of H19-associated CTCF-binding sites in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 98(2):591–596. doi:10.1073/pnas.011528698
57. Nobusawa S, Watanabe T, Kleihues P, Ohgaki H (2009) IDH1 mutations as molecular signature and predictive factor of secondary glioblastomas. *Clin Cancer Res* 15(19):6002–6007. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-0715
58. Noshmehr H, Weisenberger DJ, Diefes K, Phillips HS, Pujara K, Berman BP, Pan F, Pelloski CE, Sulman EP, Bhat KP, Verhaak RG, Hoadley KA, Hayes DN, Perou CM, Schmidt HK, Ding L, Wilson RK, Van Den Berg D, Shen H, Bengtsson H, Neuvial P, Cope LM, Buckley J, Herman JG, Baylin SB, Laird PW, Aldape K, Cancer Genome Atlas Research N (2010) Identification of a CpG island methylator phenotype that defines a distinct subgroup of glioma. *Cancer Cell* 17(5):510–522. doi:10.1016/j.ccr.2010.03.017
59. Ntzachristos P, Abdel-Wahab O, Aifantis I (2016) Emerging concepts of epigenetic dysregulation in hematological malignancies. *Nat Immunol* 17(9):1016–1024. doi:10.1038/ni.3517
60. Ouchi K, Takahashi S, Yamada Y, Tsuji S, Tatsuno K, Takahashi H, Takahashi N, Takahashi M, Shimodaira H, Aburatani H, Ishioka C (2015) DNA methylation status as a biomarker of anti-epidermal growth factor receptor treatment for metastatic colorectal cancer. *Cancer Sci* 106(12):1722–1729. doi:10.1111/cas.12827
61. Poulsen P, Esteller M, Vaag A, Fraga MF (2007) The epigenetic basis of twin discordance in age-related diseases. *Pediatr Res* 61(5 Pt 2):38R–42R. doi:10.1203/pdr.0b013e31803c7b98
62. Rodriguez J, McKnight JN, Tsukiyama T (2014) Genome-wide analysis of nucleosome positions, occupancy, and accessibility in yeast: nucleosome mapping, high-resolution histone ChIP, and NCAM. *Curr Protoc Mol Biol* 108:21.28.1–21.28.16. doi:10.1002/0471142727.mb2128s108
63. Roessler J, Ammerpohl O, Gutwein J, Steinemann D, Schlegelberger B, Weyer V, Sariyar M, Geffers R, Arnold N, Schmutzler R, Bartram CR, Heinrich T, Abbas M, Antonopoulos W, Schipper E, Hasemeier B, Kreipe H, Lehmann U (2015) The CpG island methylator phenotype in breast cancer is associated with the lobular subtype. *Epigenomics* 7(2):187–199. doi:10.2217/epi.14.74
64. Romani M, Pistillo MP, Banelli B (2015) Environmental epigenetics: crossroad between public health, lifestyle, and cancer prevention. *Biomed Res Int* 2015:587983. doi:10.1155/2015/587983
65. Roulois D, Loo Yau H, Singhania R, Wang Y, Danesh A, Shen SY, Han H, Liang G, Jones PA, Pugh TJ, O'Brien C, De Carvalho DD (2015) DNA-Demethylating agents target colorectal cancer cells by inducing viral mimicry by endogenous transcripts. *Cell* 162(5):961–973. doi:10.1016/j.cell.2015.07.056
66. Schniewind B, Heintz K, Kurdow R, Ammerpohl O, Trauzold A, Emme D, Dohrmann P, Kalthoff H (2006) Combination phenylbutyrate/gemcitabine therapy effectively inhibits in vitro and in vivo growth of NSCLC by intrinsic apoptotic pathways. *J Carcinog* 5:25. doi:10.1186/1477-3163-5-25
67. Shafik A, Schumann U, Evers M, Sibbritt T, Preiss T (2016) The emerging epitranscriptomics of long noncoding RNAs. *Biochim Biophys Acta* 1859(1):59–70. doi:10.1016/j.bbagr.2015.10.019
68. Shen H, Laird PW (2013) Interplay between the cancer genome and epigenome. *Cell* 153(1):38–55. doi:10.1016/j.cell.2013.03.008
69. Strick R, Strissel PL, Baylin SB, Chiappinelli KB (2016) Unraveling the molecular pathways of DNA-methylation inhibitors: human endogenous retroviruses induce the innate immune response in tumors. *Oncimmunology* 5(5):e1122160. doi:10.1080/2162402X.2015.1122160

70. Stunnenberg HG, International Human Epigenome C, Hirst M (2016) The international human epigenome consortium: a blueprint for scientific collaboration and discovery. *Cell* 167(5):1145–1149. doi:10.1016/j.cell.2016.11.007
71. Tan M, Luo H, Lee S, Jin F, Yang JS, Montellier E, Buchou T, Cheng Z, Rousseau S, Rajagopal N, Lu Z, Ye Z, Zhu Q, Wysocka J, Ye Y, Khochbin S, Ren B, Zhao Y (2011) Identification of 67 histone marks and histone lysine crotonylation as a new type of histone modification. *Cell* 146(6):1016–1028. doi:10.1016/j.cell.2011.08.008
72. Tan Y, Liu H, Chen S (2015) Mutant DNA methylation regulators endow hematopoietic stem cells with the preleukemic stem cell property, a requisite of leukemia initiation and relapse. *Front Med* 9(4):412–420. doi:10.1007/s11684-015-0423-x
73. Toyota M, Ahuja N, Ohe-Toyota M, Herman JG, Baylin SB, Issa JP (1999) CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 96(15):8681–8686
74. Toyota M, Suzuki H (2010) Epigenetic drivers of genetic alterations. *Adv Genet* 70:309–323. doi:10.1016/B978-0-12-380866-0.60011-3
75. Turcan S, Rohle D, Goenka A, Walsh LA, Fang F, Yilmaz E, Campos C, Fabius AW, Lu C, Ward PS, Thompson CB, Kaufman A, Guryanova O, Levine R, Heguy A, Viale A, Morris LG, Huse JT, Mellinghoff IK, Chan TA (2012) IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype. *Nature* 483(7390):479–483. doi:10.1038/nature10866
76. Vardabasso C, Hake SB, Bernstein E (2016) Histone variant H2A.Z.2: A novel driver of melanoma progression. *Mol Cell Oncol* 3(2):e1073417. doi:10.1080/23723556.2015.1073417
77. Volle C, Dalal Y (2014) Histone variants: the tricksters of the chromatin world. *Curr Opin Genet Dev* 25:8–14. doi:10.1016/j.gde.2013.11.006
78. von Deimling A, Huse JT, Yan H, Brat DJ, Reifenberger G, Ohgaki H, Kleihues P (2016) Diffuse astrocytoma, IDH-mutant. In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (Hrsg) WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, 4. Aufl. IARC, Lyon, S 18–23
79. Wang C, Jia Z, Ma H, Cao D, Wu X, Wen S, You L, Cao X, Jiang J (2015) DNA methyltransferase 3a rs1550117 genetic polymorphism predicts poor survival in gastric cancer patients. *Int J Clin Exp Pathol* 8(11):14864–14874
80. Ware CB (2016) Concise review: lessons from naive human pluripotent cells. *Stem Cells*. doi:10.1002/stem.2507
81. Watanabe T, Nobusawa S, Kleihues P, Ohgaki H (2009) IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas. *Am J Pathol* 174(4):1149–1153. doi:10.2353/ajpath.2009.080958
82. Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M, Young J, Long TI, Faasse MA, Kang GH, Widschwendter M, Weener D, Buchanan D, Koh H, Simms L, Barker M, Leggett B, Levine J, Kim M, French AJ, Thibodeau SN, Jass J, Haile R, Laird PW (2006) CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet* 38(7):787–793. doi:10.1038/ng1834
83. Wellinger RE, Thoma F (1997) Nucleosome structure and positioning modulate nucleotide excision repair in the non-transcribed strand of an active gene. *EMBO J* 16(16):5046–5056. doi:10.1093/emboj/16.16.5046
84. Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, Ninkkhah G, Papsdorf K, Steinbach JP, Sabel M, Combs SE, Vesper J, Braun C, Meixensberger J, Ketter R, Mayer-Steinacker R, Reifenberger G, Weller M, Society NOASGoN (2012) Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13(7):707–715. doi:10.1016/S1470-2045(12)70164-X
85. Wiestler B, Capper D, Sill M, Jones DT, Hovestadt V, Sturm D, Koelsche C, Berton A, Schweizer L, Korshunov A, Weiss EK, Schliesser MG, Radbruch A, Herold-Mende C, Roth P, Unterberg A, Hartmann C, Pietsch T, Reifenberger G, Lichter P, Radlwimmer B, Platten M, Pfister SM, von Deimling A, Weller M, Wick W (2014) Integrated DNA methylation and copy-number profiling identify three clinically and biologically relevant groups of anaplastic glioma. *Acta Neuropathol* 128(4):561–571. doi:10.1007/s00401-014-1315-x
86. Wigler MH (1981) The inheritance of methylation patterns in vertebrates. *Cell* 24(2):285–286
87. Wolffe AP (2000) Transcriptional control: imprinting insulation. *Curr Biol* 10(12):R463–R465
88. Wullner U, Kaut O, deBoni L, Piston D, Schmitt I (2016) DNA methylation in Parkinson's disease. *J Neurochem*. doi:10.1111/jnc.13646
89. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, Kos I, Batinic-Haberle I, Jones S, Riggins GJ, Friedman H, Friedman A, Reardon D, Herndon J, Kinzler KW, Velculescu VE, Vogelstein B, Bigner DD (2009) IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 360(8):765–773. doi:10.1056/NEJMoa0808710
90. Zhu J, Adli M, Zou JY, Verstappen G, Coyne M, Zhang X, Durham T, Miri M, Deshpande V, De Jager PL, Bennett DA, Houmard JA, Muoio DM, Onder TT, Camahort R, Cowan CA, Meisner A, Epstein CB, Shores N, Bernstein BE (2013) Genome-wide chromatin state transitions associated with developmental and environmental cues. *Cell* 152(3):642–654. doi:10.1016/j.cell.2012.12.033
91. Zink LM, Hake SB (2016) Histone variants: nuclear function and disease. *Curr Opin Genet Dev* 37:82–89. doi:10.1016/j.gde.2015.12.002

## Erster „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland“ vorgestellt

Am Robert Koch-Institut werden die Daten aus den epidemiologischen Krebsregistern der Bundesländer zusammengeführt und auf Bundesebene ausgewertet. Seit 1970 hat sich die absolute Zahl von Krebsneuerkrankungen in Deutschland nahezu verdoppelt, etwa 482.500 Menschen erkrankten im Jahr 2013 an Krebs. Da für fast alle Krebsarten das Erkrankungsrisiko mit dem Lebensalter steigt, treten in einer älter werdenden Bevölkerung auch mehr Krebsfälle auf.

Der „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland“ gibt erstmals eine Übersicht zu allen wichtigen Aspekten des Krankheitsgeschehens in Deutschland sowie den Fortschritten bei der Bekämpfung und zeigt auf, welche Entwicklungen zu erwarten sind. Der vom Robert Koch-Institut erstellte Bericht wird entsprechend einer Vorgabe im Bundeskrebsregisterdatengesetz zukünftig alle fünf Jahre erscheinen.

Weitere Informationen finden Sie unter [www.bundesgesundheitsministerium.de/krebs](http://www.bundesgesundheitsministerium.de/krebs) und [www.rki.de/krebs](http://www.rki.de/krebs)

**Quelle: Robert Koch-Institut, [www.rki.de](http://www.rki.de)**