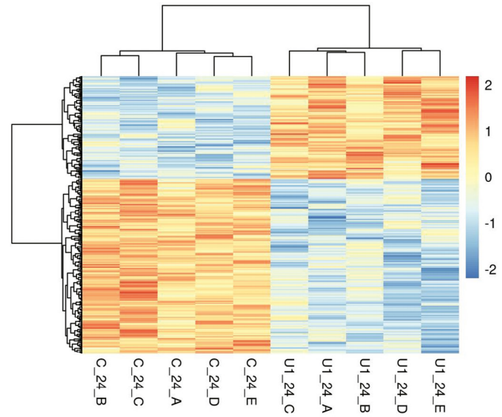
Florian Böhl beschäftigt sich bei der Creavis mit Methylierungsmustern auf der DNA, die Hinweise auf die Herkunft eines Lebewesens liefern.

DIE MUSTER-LÖSUNG

Wie wirken sich Umwelteinflüsse auf die Gene aus? Dieser Frage geht die Wissenschaft der Epigenetik nach. Bei Evonik hat ein Team um Florian Böhl ein Verfahren entwickelt, um das biologische Alter von Hühnern präzise zu bestimmen.

TEXT **SINA HORSTHEMKE**

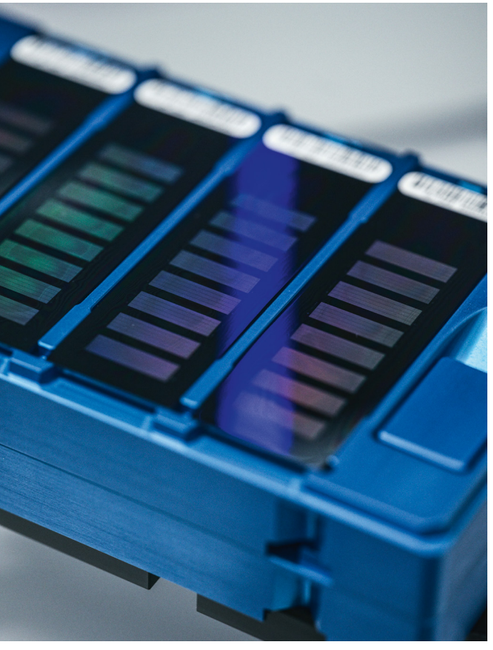


Umwelteinflüsse bewirken das Anheften oder Abkoppeln von Methylgruppen am DNA-Strang. Je nach Anzahl und Verteilung entsteht daraus ein ganz charakteristisches Muster.

Jede Menge farbige Felder, scheinbar chaotisch aneinandergereiht – das Muster auf dem Computerbildschirm von Dr. Florian Böhl erinnert an einen Flickenteppich. In Wahrheit zeigt es bunt auf weiß Millionen Messergebnisse, die aus dem DNA-Strang eines Huhns gewonnen wurden. „Zuerst dachte ich, im Bereich Tierdiagnostik sei schon alles entdeckt“, sagt der Biologe und Betriebswirt, der nach Stationen in Schweden, Deutschland, England und der Schweiz seit sechs Jahren bei der Creavis arbeitet. In dieser Einheit übersetzt Evonik Zukunftstechnologien in neues Geschäft. „Doch als ich genauer hinschaute, entdeckte ich die weißen Flecken auf der Landkarte. Das ließ mein Forscherherz naturell zutage treten.“

Als vor 20 Jahren das menschliche Genom entschlüsselt wurde, war das eine Sensation. Es schien, als wäre damit über die Gene alles bekannt. Doch das war ein Irrtum. Heute ist klar, dass nicht allein die DNA entscheidet, wie ein Lebewesen aussieht und wie es sich verhält. Seine Umwelt wirkt sich auf die Gene aus – und damit auf das Erscheinungsbild, das Verhalten und die Geschwindigkeit des Alterns. Dieser Einfluss ist so gravierend, dass die Veränderungen an Folgegenerationen vererbt werden. Wissenschaftler nennen das Epigenetik.

Während sich die einen mit der Epigenetik des Menschen beschäftigen, enträtseln andere die DNA von Flusskrebsen oder Wildtieren. Florian Böhl haben es die Hühner angetan. Mit Kollegen an verschiedenen Standorten entschlüsselt der 49-Jährige mit seinem Team epigenetische Muster des Federviehs. Sein Ziel ist es, in der Creavis neue Technologien zu entwickeln, die dazu beitragen, das Tierwohl zu verbessern, die Landwirtschaft nachhaltiger zu gestalten und die Fleischpro- →



Für die Methylomanalysen nutzt Evonik zum Teil die Infrastruktur des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg. Dieses Gerät liest Chips mit DNA-Proben aus.

»Wie die Umwelt mit dem Epigenom interagiert, ist bedeutsam für das Verständnis von Krebs.«

FRANK LYKO, LEITER DER ABTEILUNG EPIGENETIK AM DEUTSCHEN KREBSFORSCHUNGSZENTRUM

Am Monitor werden die Methylierungsmuster sichtbar, die Aufschluss über das biologische Alter eines Organismus geben.

duktion zu optimieren. „Gesunde Hühner liefern besseres Fleisch“, sagt Böhl. „Schon deshalb sollte es den Tieren vor der Schlachtung möglichst gut gehen.“

AM ANFANG WAR DAS HUHN

Dass er sich vorrangig mit Hühnern beschäftigt, liegt für den Biologen auf der Hand: Als Fleischlieferant steht Geflügel neben dem Schwein weltweit an der Spitze. Jeweils 15,6 Kilogramm isst jeder Mensch im Schnitt pro Jahr, aber nur 9,1 Kilo Rind. 2019 wurden 25,9 Milliarden Hühner als Nutztiere gehalten, 80 Prozent mehr als im Jahr 2000. „Auf der ganzen Welt essen die Menschen Hühnchen“, sagt Böhl. „Ein Schwein dagegen kann man in muslimisch geprägten Regionen schlecht verkaufen, ebenso wenig wie ein Rind in Indien.“ Dazu kommt die effiziente Futterverwertung: Um dieselbe Menge Fleisch zu bilden, benötigt ein Huhn erheblich weniger Futter als etwa ein Rind. „Zudem ist Hühnerfleisch fettarm und gesünder als das vieler anderer Tiere.“

Gesunde Ernährung liegt im Trend. Und die Frage, wie man diesen Trend in der Tierhaltung mitgestalten könnte, stellte Böhl sich schon vor Jahren. Doch wie lässt sich prüfen, wie es einem Huhn gerade geht? Den Stresshormonspiegel im Blut messen? Zu ungenau für den Biologen. Er erinnerte sich an seine Zeit an der Universität Cambridge, und es kam ihm eine Idee: „Als Zellbiologe habe ich mich damit befasst, wie man Gene stilllegt oder aktiviert.“ Böhl, der in seiner Anfangszeit an Bäckerhefe und Fruchtfliegen geforscht hatte, beschloss, dieses Wissen nun an Masthähnchen anzuwenden – im Spezialgebiet der Epigenetik.

Bereits im 19. Jahrhundert erkannte der französische Biologe Jean-Baptiste de Lamarck, dass Lebewesen erworbene Eigenschaften offensichtlich an ihren Nachwuchs weitergeben. Damals nahm das niemand ernst; es widersprach der gerade entdeckten Vererbungslehre, und Lamarck selbst konnte es nicht plausibel genug erklären. Erst kurz nach der Jahrtausendwende nahm das Thema richtig Fahrt auf – als Forscher plötzlich in der Lage waren, DNA zu analysieren. Erste Studien legten nahe, dass sich das, was die Ahnen erlebt haben, auf die Gene des Nachwuchses auswirkt. Elizabeth Blackburn, die 2009 den Medizinnobelpreis erhielt, ging als eine der Ersten der Annahme nach, dass Stress das Erbgut verändert.

SCHALTER AUF DER DNA

Heute ist klar, dass Erfahrungen wie Hunger, Krankheit oder Traumata tatsächlich Einfluss auf die Gene nehmen: Sie bewirken das Anheften oder Abkoppeln chemischer Marker auf dem DNA-Strang (siehe Schaubild auf Seite 42/43). Diese Marker, sogenannte Methylgruppen, schalten Gene an und aus, weil sie jenen Enzymen zur Orientierung dienen, die dafür zuständig sind, die Informationen aus dem Erbgut zu lesen und sie in die Realität umzusetzen. Je nachdem, ob Methylgruppen am DNA-Strang kleben oder nicht, verstehen die Enzyme: „Hier ablesen!“ Oder eben: „Hier nicht ablesen!“ Die Umwelt verändert nicht die Gene selbst, wohl aber ihre Interpretation und damit die Aktivität.

In der Epigenetik geht es nicht darum, die DNA zu beeinflussen. Vielmehr handelt es sich um eine beobachtende Disziplin: Epigenetiker schauen sich das Methylierungsmuster auf der DNA ganz genau an, also die Anzahl und Verteilung der angehefteten Methylgruppen. Aus dem Muster schließen sie, wie Umwelteinflüsse die Genaktivität im Laufe des Lebens verändert haben. Erst seit einigen Jahren ist klar, dass der Prozess dynamisch ist und beispielsweise bei der Entstehung von Krankheiten wie Krebs eine Rolle spielt. Und dass es vorübergehende und bleibende epigenetische Veränderungen gibt. Weil das Methylierungsmuster so viel über ein Lebewesen verrät, nennen Wissenschaftler es – analog zum Genom – Methylom oder Epigenom.

DER HUNGER DER AHNEN

Die Epigenetik gilt als Bindeglied zwischen Umwelt und Genen, sie ist das Feld in der Biologie, das sich mit dem Erscheinungsbild eines Lebewesens befasst. „Wir sehen zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Leben unterschiedlich aus – je nachdem, wie alt wir sind“, sagt Böhl . „Das lässt sich aber nicht mit den Genen erklären, die ja immer dieselben bleiben, sondern mit der Epigenetik.“ Sie offenbart das biologische Alter eines Menschen, das unter anderem davon abhängt, ob sich jemand ein Leben lang gesund ernährt, viel geraucht, Sport getrieben oder oft Alkohol getrunken hat.

Epigenetik hilft auch zu erklären, warum in vielen früheren Entwicklungsländern Übergewicht und Diabetes stark zunehmen: In Hungerphasen haben jene die besten Überlebenschancen, die Energie gut speichern können. Sind dann plötzlich genug Lebensmittel vorhanden, legen auch ihre Nachkommen schneller an Gewicht zu als der Durchschnitt. In Tierversuchen hatte der Nachwuchs untergewichtiger Mäuse noch zwei Generationen später ein höheres Diabetesrisiko.

NICHT TEURER ALS EIN T-SHIRT

Um das Epigenom von Hühnern zu vergleichen, liest Böhls Team bei Evonik aus jedem Satz Geflügel-DNA 26 Millionen Punkte aus. Was kompliziert klingt, ist nicht nur einfacher als bisherige Methoden, sondern viel genauer und günstiger. „Die Analyse kostet nicht mehr als ein T-Shirt“, sagt Böhl. Dennoch sind die Datenmengen gewaltig – nur ein Algorithmus kann sie auswerten, unterstützt von künstlicher Intelligenz. „Aus diesen Daten erzeugen wir Wissen und ermöglichen Einblicke, die es vorher nicht gegeben hat.“ Weil DNA mit bloßem Auge nicht zu sehen ist, visualisie- →

Evonik-Forscher Florian Böhl (links) mit seinem früheren Studienkollegen Frank Lyko vom Deutschen Krebsforschungszentrum

ren die Wissenschaftler den Datenwust als Heatmap – jenes Diagramm, das aussieht wie ein Flickenteppich.

Die erste Erkenntnis von Böhls Team nach Analyse des Hühner-Methyloms war zwar nur ein Zufallsbefund, ist wissenschaftlich aber eine Sensation: Vögel sind, das hat das Methylom aus Spermienzellen gezeigt, evolutionär enger mit Schnabeltieren und Schnabeligeln verwandt als mit Reptilien, Fischen und Säugetieren. Dafür haben Ursäuger wie das Schnabeltier epigenetisch gar nicht so viel mit den heutigen Säugetieren zu tun, wie man immer glaubte. „Diese Entdeckung hat uns total fasziniert“, berichtet Böhl. „Sie erklärt, warum Hühnerzucht schwieriger ist als Säugetierzucht – nämlich weil die DNA-Methylierung in den Keimzellen, also Spermien und Eizellen, anders funktioniert.“

EINE EPIGENETISCHE UHR

Vor allem jedoch entwickelten die Epigenom-Forscher mithilfe der gewonnenen Daten aus Hühnergewebe eine „epigenetische Uhr“ für das Huhn. Die funktioniert so: Ein intelligenter Algorithmus analysiert das Methylierungsmuster aus der Hühner-DNA, lernt dazugehörige Informationen wie Alter oder Haltungsbedingungen und wird mit jedem Datensatz schlauer. Füttert man ihn mit neuer DNA, gleicht er diese mit seinem vorhandenen Wissen ab und ermöglicht so zuverlässige Aussagen, etwa über die Herkunft des Fleisches – weil jede Haltungsform ein charakteristisches Muster hinterlässt, das nur in einer bestimmten Umgebung entstehen kann.

Darüber hinaus lässt sich aus dem Methylom das biologische Alter der Hühner ablesen. „Noch nie konnte das jemand mit so einer Genauigkeit“, schwärmt Böhl angesichts der Ergebnisse seines Teams. Was sich bei Menschen mit ihrer Lebensspanne von rund 80 Jahren auf drei bis vier Jahre genau vorhersagen lässt, kann Böhl beim Geflügel auf eineinhalb Tage genau definieren. Dies ermöglicht präzise Aussagen über den Zustand der Tiere. In großen Tierbeständen ist das eine wichtige Information, schließlich ist die Gesundheit der Masthühner wichtig für deren Wohl und letztlich für die Qualität ihres Fleisches.

Um sicherzugehen, dass die „Chicken Clock“ als Gesundheitscheck taugt, überprüfte Böhls Team das Methylom an Hühnern mit einer Darmentzündung: „Da zeigte sich, dass das Immunsystem mit unseren Messungen korreliert.“ Die Entzündungsreaktion verändert die Methylierung – auch das ist eine neue Erkenntnis. Der Clou dabei: Das molekularbiologische Tool lässt sich für jede Art von Gewebe einsetzen. „Wir können im Filet messen, im Schenkel oder in einem Teil vom Darm – im Prinzip ist das egal.“

Einer der wichtigsten Partner in Böhls weitverzweigtem Netzwerk ist Prof. Dr. Frank Lyko, mit dem er einst in Heidelberg studierte und der inzwischen am dortigen Krebsforschungszentrum (DKFZ) die Abteilung Epigenetik leitet. Irgendwann erzählte Böhl seinem früheren Kommilitonen vom Hühner-Epigenom. Obwohl das Thema auf den ersten Blick wenig mit der Erforschung von Krebs beim Menschen zu tun hat, zeigte sich Lyko interessiert. Und so wuchs aus den ersten gemeinsamen Versuchen eine enge Zusammenarbeit: Böhl nutzt die Infrastruktur am DKFZ, und Lyko profitiert von Böhls Erkenntnissen.

Anders als vor wenigen Jahren wisse man heute, dass Krebs nicht nur von Mutationen in der DNA ausgelöst werde, sagt Lyko. Mittlerweile sei klar: „Auch epigenetische Mutationen auf der DNA, sogenannte Epimutationen, spielen eine Rolle.“ Erste Krebstests, die auf epigenetischen Markern beruhen, seien zugelassen – und sogar die ersten Medikamente mit epigenetischen Wirkmechanismen. „Wie die Umwelt mit dem Epigenom interagiert, ist bedeutsam für das Verständnis von Krebs, lässt sich aber nicht gut am Menschen untersuchen“, sagt Lyko. Tiermodelle spielen daher eine große Rolle – insbesondere solche von Arten, die genetisch homogen sind, unter standardisierten Bedingungen aufwachsen, aber dennoch unterschiedlichen Umweltbedingungen ausgesetzt sind. Diese Voraussetzungen sind bei Hühnern erfüllt.

WENN AUS TRÄUMEN REALITÄT WIRD

Lyko schätzt an seinem ehemaligen Studienkollegen Böhl, dass er Wissenschaft und Wirtschaft gleichermaßen im Blick hat: „Er kann wissenschaftliche Diskussionen auf einem sehr hohen Niveau führen und ist zugleich dazu in der Lage, daraus eine Geschäftsidee zu entwickeln.“ Böhl räumt ein, dass in seinem Kopf „immer irgendetwas arbeitet“. Er mache sich permanent Gedanken über mögliche Anwendungen für seine Arbeitsgebiete. „Es ist wichtig, Ideen dann auch in die Realität umzusetzen, damit sie Nutzen stiften“, sagt der Forscher. Und obwohl es noch Zeit braucht, bis die epigenetische Uhr in der Fleischindustrie zum Einsatz kommt, sieht er große Chancen. Langfristig sei das Ziel, gemeinsam mit den Erzeugern die Gesundheit von Masttieren noch besser im Auge zu haben und so die Fleischproduktion auf ein neues, nachhaltigeres Level zu heben. Das gilt für Hühnermastbetriebe ebenso wie für Rinderzüchter oder Aquakulturen.

Verbraucher könnten überdies künftig noch bessere Informationen über Fisch oder Fleisch erhalten: Wo lebte der Lachs, bevor er auf meinem Grill landete? War das Schwein vor seiner Schlachtung gesund? Und wurden die Chicken Wings wirklich so nachhaltig produziert, wie es die Verpackung behauptet? Das Epigenom verrät, was für aufgeklärte Verbraucher heute wichtiger ist denn je: die Transparenz über das Essen auf dem Teller.

»Es ist wichtig, Ideen auch in die Realität umzusetzen, damit sie Nutzen stiften.«

FLORIAN BÖHL, LEITER DIAGNOSTIK UND NEW BUSINESS DEVELOPMENT BEI EVONIK

Sina Horsthemke ist Wissenschaftsjournalistin in München. Die Diplombiologin schreibt vor allem über Gesundheitsthemen.