



A close-up photograph of a fly's head and antenna. The fly is dark, with a prominent, segmented black antenna extending from the top left towards the center. The head is covered in fine, dark hairs. The background is a soft, out-of-focus yellow and orange gradient.

Lesezeichen

Über das Lesen von Genen im Buch des Lebens

Prof. Dr. Manfred Jung, Julia M. Wagner,
Institut für Pharmazeutische Wissenschaften, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Aus einer pluripotenten Stammzelle kann sowohl eine Muskel- als auch eine Leberzelle entstehen, die trotz ihres unterschiedlichen Erscheinungsbildes genetisch identisch sind. Aus ein und demselben Genotyp können also verschiedene Phänotypen entstehen – die Epigenetik macht es möglich! Sie stellt ein hoch spannendes und aktuelles Forschungsgebiet sowohl in der Entwicklungsbiologie als auch in der Pathogenese- und Wirkstoffforschung dar.

Die Epigenetik – Regulation der Gentranskription

Das menschliche Genom besteht aus circa 28000 Genen und bildet die Grundlage für die menschliche Entwicklung. Damit aus diesem grundlegenden Bauplan ein funktionierender Organismus entstehen kann, bedarf es zusätzlicher Mechanismen, die dafür sorgen, dass nur bestimmte Gene zu einer bestimmten Zeit in einem bestimmten Zelltyp abgelesen werden. Diese Vorgänge fasst man unter dem Begriff Epigenetik zusammen. Bildlich gesprochen kann die menschliche DNA also als das Buch des Lebens aufgefasst werden, während epigenetische Prozesse die Lesezeichen in diesem Buch setzen. Die epigenetischen Mechanismen sorgen für eine Regulation der Gentranskription, die auch über die Zellteilung hinaus erhalten bleibt. So werden z.B. aus einer sich teilenden Leberzelle wieder Leberzellen, obwohl sie auch das genetische Material für eine Nerven- oder Muskelzelle trägt.

Epigenetische Prozesse regulieren also die Gentranskription, ohne den genetischen Code an sich zu verändern. Dieser „epigenetische Code“ kann auf Tochterzellen vererbt werden. Die Epigenetik spielt somit bei der Entwicklung von Lebewesen eine wichtige Rolle.

Ein besonders augenfälliges Beispiel ist die Entwicklung von genetisch identischen Bienenlarven – je nach Nahrungsaufnahme zu einer Arbeiterbiene oder einer Königin (Abb. 1). Es finden sich weiterhin Befunde, dass eine Vererbung epigenetischer Muster auch auf die Tochtergeneration (Kinder und Enkel) erfolgt.

Die biochemischen Mechanismen

Auf molekularer Ebene versteht man unter epigenetischen Markern chemische Modifikationen an der DNA beziehungsweise an mit ihr assoziierten Proteinen. Man unterscheidet zwei grundlegende Vorgänge: die Methylierung der DNA-Base Cytosin und die Modifikation der N-terminalen Enden der Histone. Neuere Forschungsergebnisse zeigen auch einen Einfluss von mikroRNAs. Bei der DNA-Methylierung entsteht durch Anfügen einer Methylgruppe an die Base Cytosin 5-Methylcytosin (Abb. 2). Dieser Prozess wird von DNA-Methyltransferasen katalysiert und führt im Allgemeinen zu einer Stilllegung von Genen. Histone sind kleine, basische, stark konservierte Proteine, die bei der Verpackung der DNA in der Zelle eine wesentliche Rolle spielen. Sie enthalten in ihren N-terminalen Enden

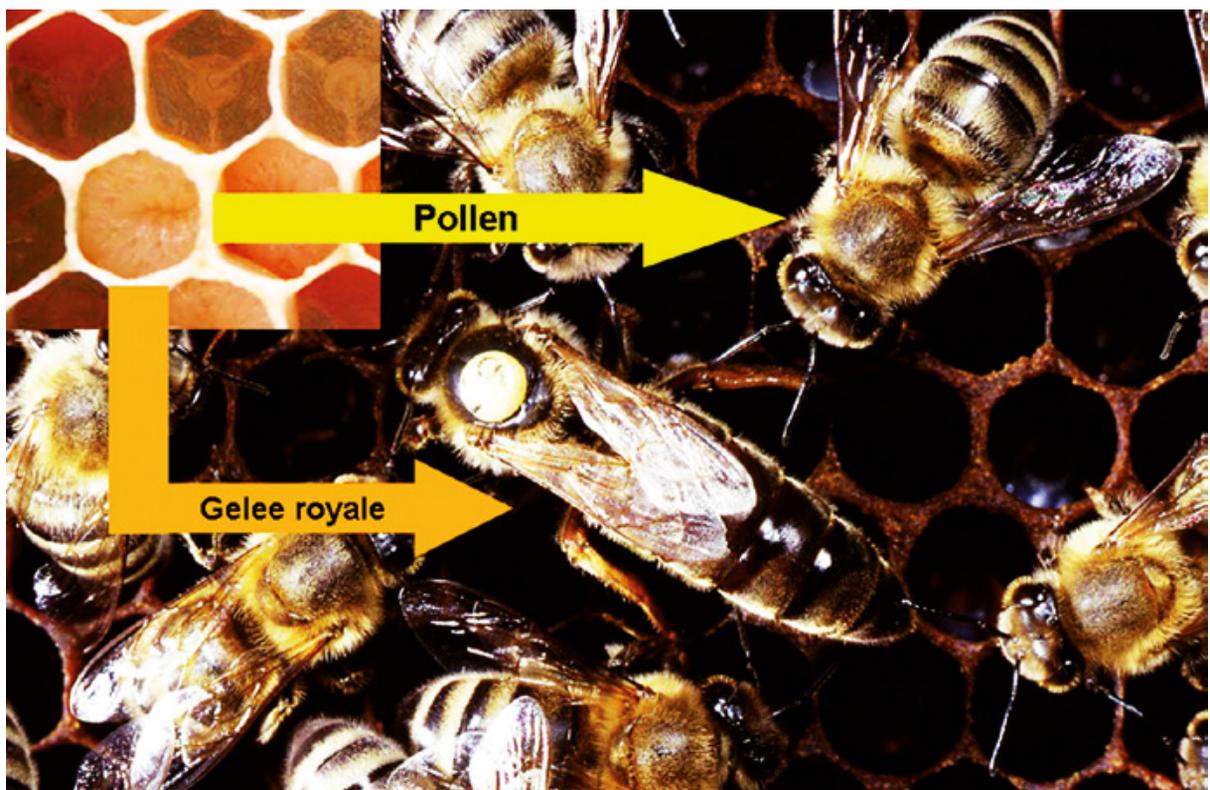


Abb. 1 Aus genetisch identischen Bienenlarven werden je nach Nahrung Arbeiterbienen oder eine Königin (Fotos A. Spürgin, Freiburg)

zahlreiche basische Aminosäuren (Lysin und Arginin), welche biochemisch modifiziert werden können [1]. Es können Methyl-, Acetyl- und Phosphorylgruppen sowie größere Moleküle wie Ubiquitin und ADP-Ribose an diese Aminosäuren angeknüpft oder von diesen abgespalten werden [2]. Je nach Art der Modifikation kann es so zu einer Genstilllegung oder zu einer Genaktivierung kommen. Verantwortlich für die Veränderung der Histone sind die so genannten histonmodifizierenden Enzyme. Am besten erforscht sind die Enzyme, die für das Acetylierungs- und das Methylierungsgleichgewicht verantwortlich sind (Histon-Acetyltransferasen und Histon-Desacetylasen sowie Histon-Methyltransferasen und Histon-Demethylasen). Histon-Acetyltransferasen (HATs) übertragen mithilfe des Cofaktors Acetyl-CoA Acetylgruppen auf die ϵ -Aminogruppe in Lysin. Acetylierung führt im Allgemeinen zur Auflockerung des Chromatins, was in einer vermehrten Ablesung der betroffenen Gene resultiert. Die Gegenspieler der HATs sind die Histon-Desacetylasen (HDACs). Diese spalten Acetylgruppen von Lysinresten ab und führen in der Regel zu einer Genstilllegung (Abb. 2). Es sind aber auch Gene beschrieben, bei denen die Desacetylierung zu einer Aktivierung führen kann [3]. Die Methylierung von Histonen kann sowohl an der Aminosäure Arginin als auch an der Aminosäure Lysin erfolgen. Folglich

unterscheidet man Arginin-(PRMT) und Lysin-(KMT) Methyltransferasen. Der Zahl der verschiedenen Zustände, die entstehen, wenn zu einer bestimmten Zeit aus der DNA jeweils ein bestimmter Informationsgehalt abgerufen wird, kann durch diese Modifikationen beträchtlich vervielfältigt werden, da unterschiedliche Methylierungsgrade die Transkription modulieren. Je nach dem, welche Aminosäure in welcher Form methyliert vorliegt, resultiert daraus eine aktive oder unterdrückte Expression bestimmter Gene [4,5]. Methylgruppen abspaltende Enzyme sind die lysinspezifische Demethylase 1 (LSD-1) sowie eine Gruppe von Enzymen, die eine so genannte JmjC-Domäne tragen [6,7].

Epimutationen als Ursachen für Krankheiten

Eine epigenetische Fehlregulation der Gentranskription kann zur Entstehung von Krankheiten beitragen. Für einige Krebserkrankungen wie zum Beispiel die akute Promyelozytenleukämie konnten fehlerhafte epigenetische Veränderungen direkt als Ursache bestimmt werden [8]. Weitere Krankheiten, bei denen missregulierte epigenetische Prozesse eine Rolle spielen, sind derzeit Gegenstand intensiver Forschung. Unter anderem wird der Einfluss der

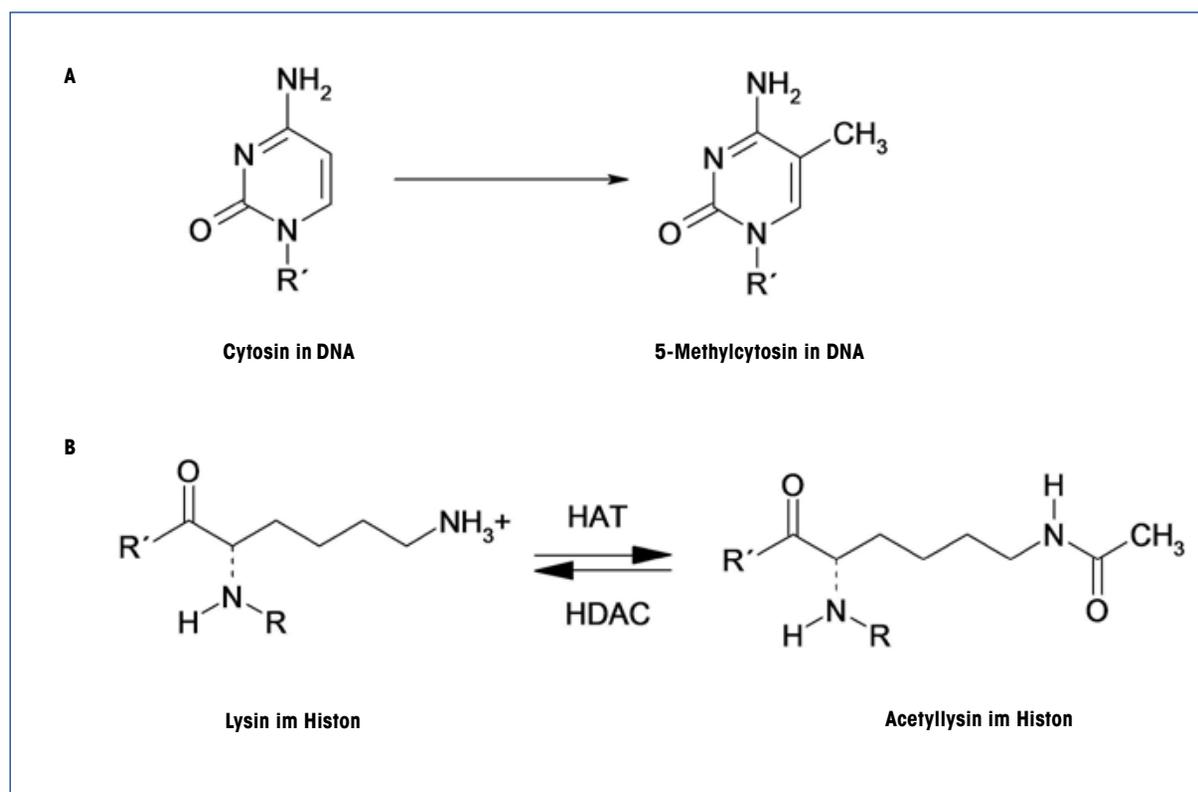


Abb. 2 Ausgewählte biochemische Mechanismen der Epigenetik: DNA-Methylierung (A) und reversible Histon-Acetylierung (B)

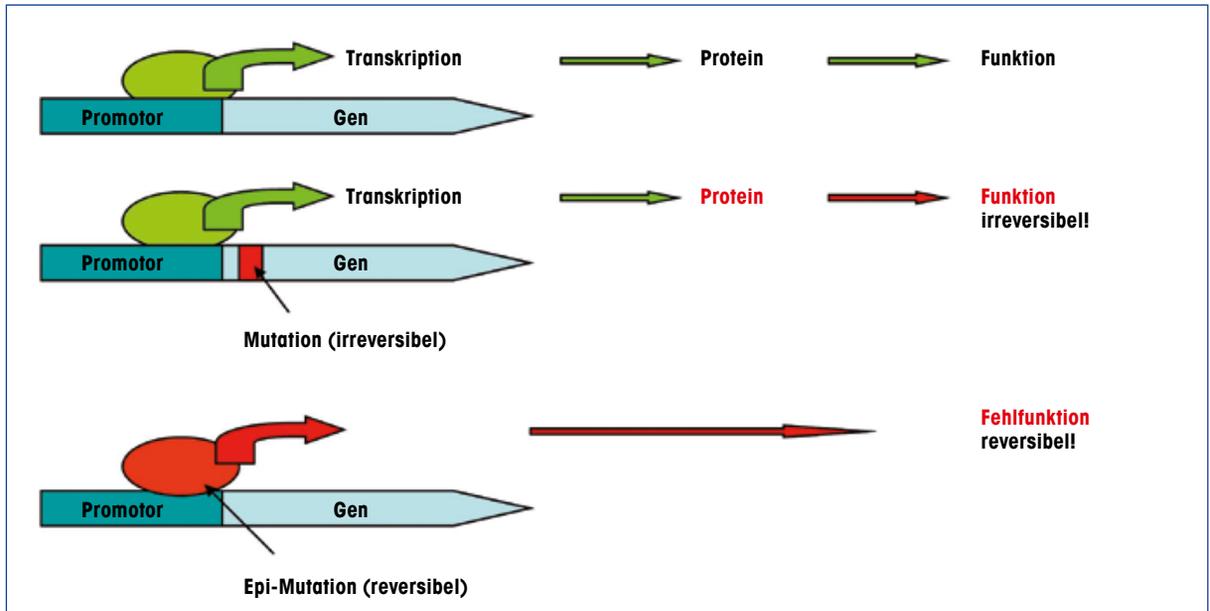


Abb. 3 Mutationen und Epimutationen und mögliche Auswirkungen auf zelluläre Funktionen

Epigenetik in neurodegenerativen Krankheiten wie Morbus Alzheimer oder Corea Huntington, aber auch bei verschiedenen metabolischen Krankheiten wie Diabetes erforscht [9,10]. Im Gegensatz zu Genmutationen sind diese so genannten Epimutationen per se reversibel und somit unter Umständen durch eine Arzneistofftherapie beeinflussbar (Abb. 3).

Auf dem Weg zu neuen Wirkstoffen

In den letzten Jahren sind bereits einige Arzneistoffe, die epigenetische Mechanismen beeinflussen, für die Krebstherapie zugelassen worden. Zwei Hemmstoffe der HDACs sind derzeit in den USA zur Therapie des fortgeschrittenen kutanen T-Zell-Lymphoms im Einsatz. Es handelt sich hierbei um Vorinostat (Zolinza[®]), einen Hemmstoff mit Hydroxamsäure-Struktur sowie das zyklische Peptid Romidepsin (Istodax[™]). Etwa 10 HDAC-Inhibitoren befinden sich aktuell in den verschiedenen Phasen der klinischen Prüfung (Überblick: [11]). Am weitesten fortgeschritten ist hier die Entwicklung von Panobinostat und Belinostat, die sich beide in Phase III befinden. Mit Azacitidin (Vidaza[®]) ist ein erster epigenetischer Wirkstoff auch auf dem europäischen Markt verfügbar. Es handelt sich hierbei um ein Nucleosid-Analogon, das DNA-Methyltransferasen in ihrer Aktivität hemmt. Azacitidin ist zur Therapie des myelodysplastischen Syndroms zugelassen. In den USA ist neben diesem Inhibitor auch sein Desoxy-Analogon Decitabin (Dacogen[™]) anerkannt.

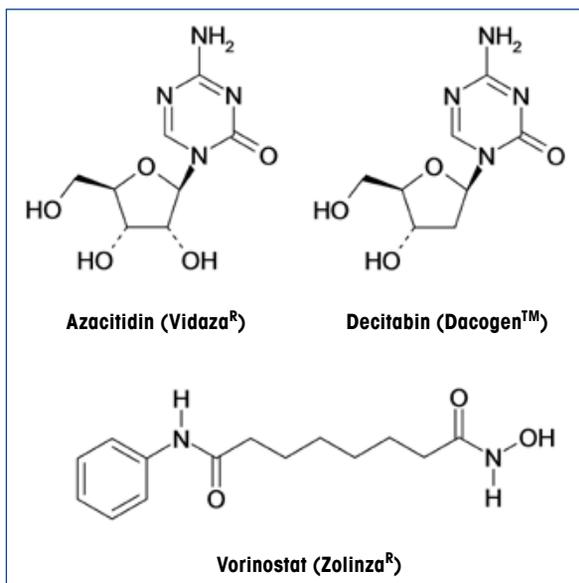
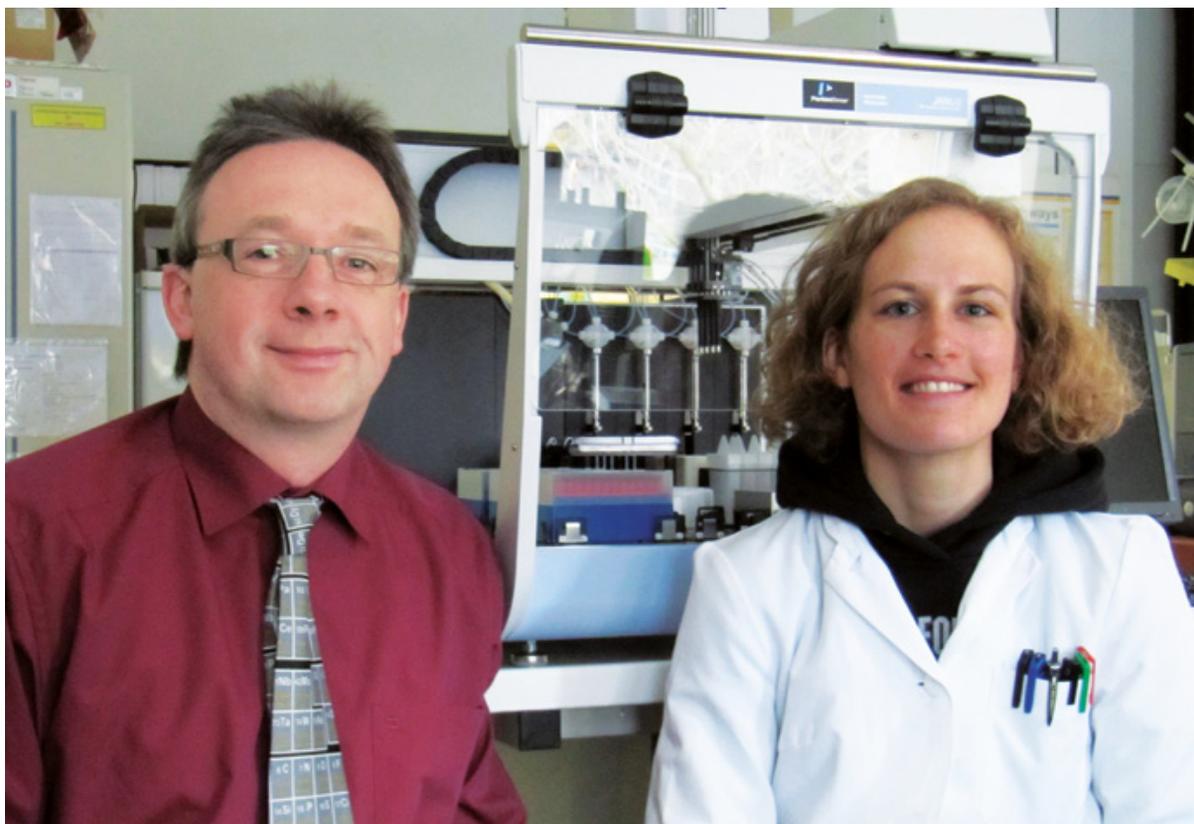


Abb. 4 Epigenetische Wirkstoffe in der Therapie

Die Epigenetik stellt ein faszinierendes Feld der Wissenschaft dar. Schon heute deutet sich ihre fundamentale Bedeutung für die menschliche Entwicklung an und auch in der Pathogenese zahlreicher Krankheiten, allen voran Krebs, scheinen epigenetische Prozesse eine wichtige Rolle zu spielen. Zusätzlich forscht unsere Arbeitsgruppe z.B. auch an der selektiven Hemmung von epigenetischen Enzymen aus dem Parasiten *Schistosoma mansoni*, um neue Wirkstoffe für die Therapie der Tropenkrankheit



Manfred Jung hat an der Universität Marburg Pharmazie studiert (Approbation 1990) und wurde dort in pharmazeutischer Chemie bei W. Hanefeld promoviert. Nach einem Postdoktorat an der Universität Ottawa, Kanada begann er 1994 am Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Münster mit eigenständigen Forschungsarbeiten. Die Habilitation im Fach pharmazeutische Chemie erfolgte dort im Jahr 2000 (Mentor Professor Dr. B. Unterhalt). Seit 2003 ist er Professor für pharmazeutische und medizinische Chemie am Institut für Pharmazeutische Wissenschaften der Universität Freiburg. Seine Forschungsschwerpunkte sind Wirkstoffsynthese und Assay-Entwicklung im Bereich epigenetischer Wirkstoffe.

Julia M. Wagner studierte Pharmazie in Freiburg (Approbation 2008). Seit 2008 ist sie Doktorandin und wissenschaftliche Mitarbeiterin im Arbeitskreis von Professor Dr. M. Jung. In ihrer Forschung beschäftigt sie sich mit der zellulären Wirkung von Histon-Desacetylase-Inhibitoren.

Bilharziose zu finden (Link: settrend.cebio.org). Der Weiterentwicklung der epigenetischen Forschung und insbesondere Arzneistoffentwicklung kann man mit großem Interesse entgegensehen.

- manfred.jung@pharmazie.uni-freiburg.de
- julia.wagner@pharmazie.uni-freiburg.de

Literatur

- [1] Wu J., Grunstein M.: 25 years after the nucleosome model: chromatin modifications. *Trends Biochem. Sci* 25 (2000), 619–623.
- [2] Biel M., Wascholowski V, Giannis A.: Epigenetics – an epicentre of gene regulation: histones and histone modifying enzymes. *Angew. Chem. Int Edit.* 44 (2005), 3186–3216.
- [3] Wang Z. et al.: Genome-wide mapping of HATs and HDACs reveals distinct functions in active and inactive genes. *Cell* 138 (2009), 1019–1031.
- [4] Stewart MD., Li J., Wong J.: Relationship between histone H3 lysine 9 methylation, transcription repression, and heterochromatin protein 1 recruitment. *Mol. Cell. Biol.* 25 (2005), 2525–2538.
- [5] Wang H. et al.: Methylation of histone H4 at arginine 3 facilitating transcriptional activation by nuclear hormone receptor. *Science* 293 (2001), 853–857.
- [6] Shi Y. et al.: Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1. *Cell* 125 (2004), 941–953.
- [7] Whetstone JR. et al.: Reversal of histone lysine trimethylation by the JMJD2 family of histone demethylases. *Cell* 125 (2006), 467–481.
- [8] Minucci S., Pelicci PG.: Histone deacetylase inhibitors and the promise of epigenetic (and more) treatments for cancer. *Nat Rev Cancer* 6 (2006), 38–51.
- [9] Kazantsev A. et al.: Therapeutic application of histone deacetylase inhibitors for central nervous system disorders. *Nat Rev Drug Discov* 7 (2008), 854–868.
- [10] Lavu S. et al.: Sirtuins – novel therapeutic targets to treat age-associated diseases. *Nat Rev Drug Discov* 7 (2008) 841–853.
- [11] Wagner et al.: Histone deacetylase (HDAC) inhibitors in recent clinical trials for cancer therapy. *Clin Epigenet* 1 (2010), 11–136.