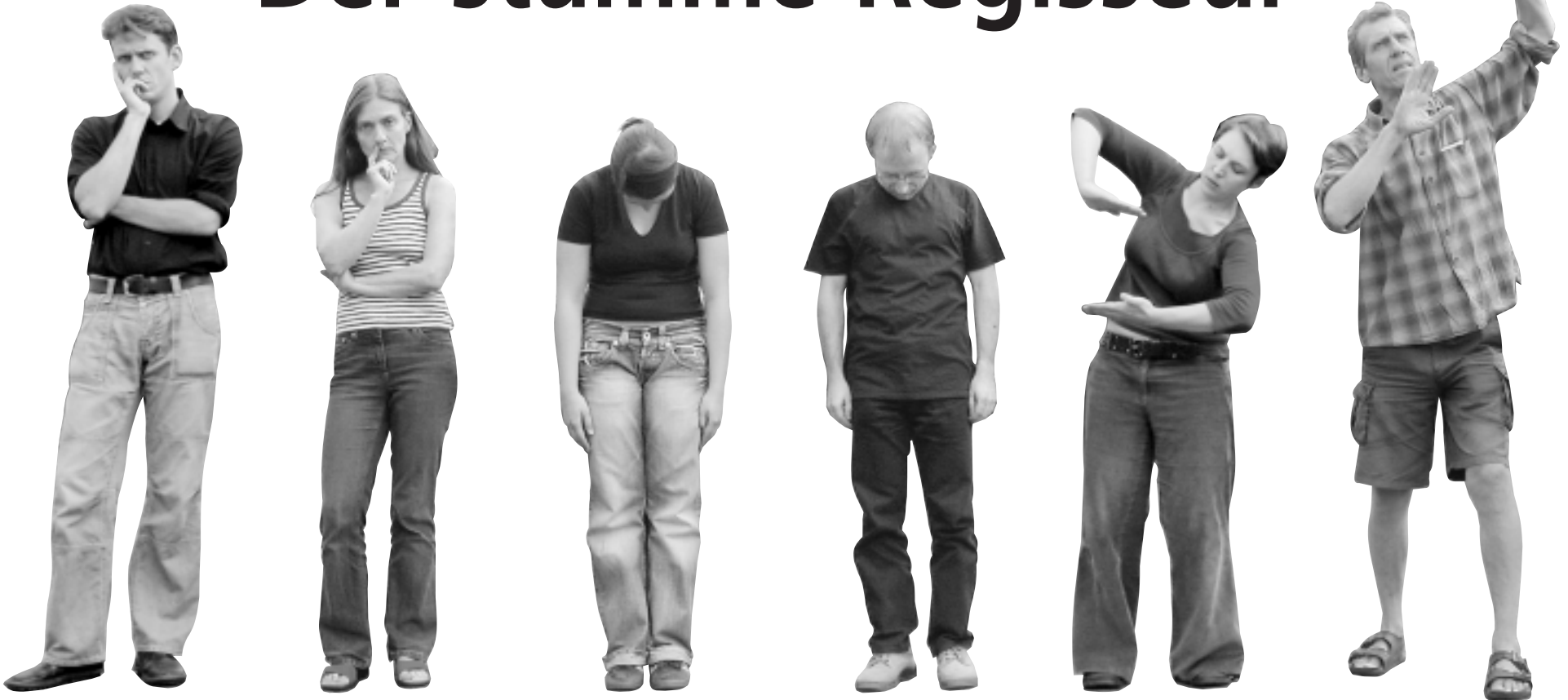


● Das »Human Epigenome Project« erforscht die Wirkungsweise unserer Gene ●

# Der stumme Regisseur



Schauspieler des Bielefelder Theaterlabors stellen für uns die unterschiedlichen Zustände der Gene in unserem Erbgut dar: in Warteposition, abgeschaltet und aktiviert (von links nach rechts). Noch weiß die Wissenschaft nicht genau, wie die Schaltmechanismen funktionieren. Fotos: Steinmeier

## Ein langer Weg bis zur Therapie

### Epigenetik im Einsatz

Über die Herausforderungen in der Epigenetik sprach Esther Steinmeier mit Professor Dr. Jörn Walter, Koordinator des DFG-Schwerpunktprogramms »Epigenetik«.

### Warum ist Epigenetik für die medizinische Forschung wichtig?

Sie hilft uns zu verstehen, wie und wann unsere 30 000 Gene ein- und ausgeschaltet werden. Bei vielen Krankheiten entscheidet die richtige Balance von Genen. Bei dieser Balance spielt die Epigenetik eine große Rolle. Auch gibt sie uns Hinweise wie unsere Gene auf die »Umwelt« der Zelle und des Organismus reagieren.



Prof. Dr. Jörn Walter.

### Für welche Anwendungsbereiche ist die Epigenetik interessant?

Bei Krebs werden in der Chemotherapie mittlerweile in den USA Substanzen eingesetzt, die epigenetische Muster verändern und den Tumor zu bekämpfen. Gibt es dabei Nebenwirkungen?

Ja, wie bei jeder Chemotherapie wird »der Teufel mit dem Beelzebub ausgetrieben«. Kranke aber auch gesunde Zellen werden getötet. Die »neuen« epigenetischen Chemotherapeutika, sind zwar schon lange bekannt, man wußte nur nicht genau, wo und wie sie wirken und wie man sie mit nur geringen Nebenwirkungen einsetzen kann.

### Welche Ziele in der epigenetischen Forschung sind erreicht?

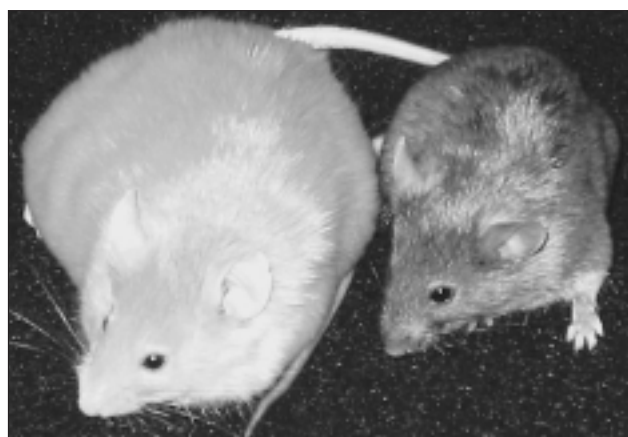
In der medizinischen Diagnostik spielt die Epigenetik eine zunehmend wichtige Rolle. So kann man jetzt bereits einige Erkrankungen durch ihre falschen epigenetischen Muster erkennen und so besser »konventionell« therapieren. Das maßgeschneiderte epigenetische Medikament zum Abtöten von Tumorzellen ist allerdings noch ein Traum. Aber es ist ein Traum, den ich für realisierbar halte.

Von Esther Steinmeier und Wolfgang Nellen

In jeder lebenden Zelle wird Theater gespielt. Der Text des Stückes hat nur vier Buchstaben: A, C, G, T. Die vier DNA-Basen bilden den genetischen Code, der 2001 für das menschliche Genom entschlüsselt werden konnte. Die Schauspieler, die das Drama des Lebens spielen, sind unsere Gene.

Können wir in den Ablauf des Stückes eingreifen? Können wir Krebs, Alzheimer, Diabetes heilen, weil wir nun wissen, welche Gene dafür verantwortlich sind? Werden wir in absehbarer Zeit wissen und bestimmen können, ob unsere Kinder blaue oder braune Augen haben, gesund oder krank sind? Nein: Allein das Wissen um die Gen-Bausteine reicht nicht aus, um in das »Design« des Menschen einzugreifen. Und es wird immer deutlicher, wie wenig bekannt ist über die Mechanismen, die dafür sorgen, ob und in welcher Intensität ein Gen aktiv ist. Eine Wissenschaftsdisziplin, die sich damit befasst und lange im Schatten der Genetik stand, rückt nun in den Vordergrund – die Epigenetik.

Zu den zentralen Forschungsthemen der Epigenetik (epi, griechisch = über) gehört es, die Schaltmechanismen für die Gene zu untersuchen.



Folsäure hat bei den Agouti-Mäusen eine epigenetische Veränderung bewirkt. Die übergewichtige Mausmutter mit dem hellen Fell bekam Kinder mit Normalgewicht und mit dunkler Fellfarbe. Foto: Duke University

kann das C in verschiedenen Zelltypen und verschiedenen Stadien der Entwicklung mal mit und mal ohne die Methylgruppe vorliegen. Es ist dem genetischen Code übergeordnet und kann die Schaltung von Genen steuern. Meistens schaltet die Methylierung Gene ab. Das ist gut, wenn Methylierung Fremd-DNA unschädlich macht, die zum Beispiel von Viren stammt. Das kann allerdings auch fatal sein: So wurde festgestellt, dass in Krebszellen bestimmte Gene, die zur Tumordrückbildung dienen, methyliert und damit abgeschaltet

waren. Doch wonach entscheidet der Regisseur? Nach welchen Gesichtspunkten sucht er aus, welcher Schauspieler auf der Zellbühne aktiv ist, welcher hinter dem Vorhang auf seinen Auftritt wartet und welcher passive Zweitbesetzung ist? Sicher ist, dass Methylierung – und damit die individuelle Zellentwicklung – Einflüssen von außen unterliegt. Das Ausmaß hängt auch davon ab, ob durch die Nahrung ausreichend Methylgruppen aufgenommen werden. Ein wichtiger Lieferant ist zum Beispiel die Folsäure, die in Leber, Spinat und Vollkornprodukten enthalten ist.

Die DNA-Doppelhelix enthält die genetischen Informationen. Foto: dpa



Die Methylierungsregie vollzieht sich in fast jeder lebenden Zelle, gleichgültig, ob von Menschen, Pflanzen oder Tieren. Die Amöbe Dictyostelium discoideum ist als Forschungsobjekt für Epigenetik

ker besonders interessant, weil dieser einzellige Organismus überleben und sich vermehren kann, wenn die Methyltransferase gentechnisch zerstört wird. Die Amöben sind zwar nicht »gesund«, aber menschliche Zellen sterben ohne <sup>14</sup>C ganz ab. Wenn nun nach mehreren Zellgenerationen, die nie durch ein methyliertes C beeinflusst wurden, die Amöbe mit einer neuen Methyltransferase »geheilt« wird, kann beobachtet werden, nach welchen Mustern sie die Cs in der DNA bearbeitet. Die interessante Frage dabei: Erinnert sich die Zelle an das alte Muster oder findet sie ein neues? Lässt der Regisseur seine Schauspieler das alte oder ein neues Stück spielen? Erledigt er seinen Job genau so wie vor der Spielpause, dann sollte man einen Blick auf die Bühne in den menschlichen Zellen werfen. Könnten sich Krankheiten dadurch heilen lassen, indem man Methylierung unterstützt? Und kann man sich darauf verlassen, dass sie gezielt und, ohne unerwünschte Nebenwirkungen auszulösen, arbeitet? Dazu müsste man wissen, nach welchen Regeln der Regisseur seine Anweisungen gibt.

Daran arbeitet im US-amerikanischen Durham (North Carolina) an der Duke-Universität der Epigenetiker Randy Jirtle. Er hat dicke Mäuse auf eine spezielle Diät gesetzt. Die Agouti-Maus ist eigentlich klein, braun und gesund. Es gibt aber eine Maus-Variante, die blondes Fell hat, Übergewichtig ist und häufig an Krebs

erkrankt. Jirtle vermutete, dass diesen Mäusen die wichtigen Methylmarker fehlen und gab trächtigen blonden Mäusen mit Folsäure angereichertes Futter. Während eine Vergleichsgruppe von Mäusemüttern, die ohne Folsäure gefüttert wurden, weiterhin Übergewichtigen hellen Nachwuchs gebar, kamen die Kinder der Folsäure-Mäuse nun klein und mit braunem Fell auf die Welt. Die Folsäure hat den Methylierungsprozess in Gang gesetzt, eine bestimmte Gen-Kombination wurde abgeschaltet, die zuständig ist für die Fellfarbe, das Übergewicht – und die Krebserkrankung.

Können wir also durch »gesunde Ernährung« allein Krebsgene im Zaum halten? »Ganz so einfach ist das faszinierende Ergebnis von Jirtle nicht zu verstehen«, sagt Professor Jörn Walter von der Universität des Saarlandes. Walter ist Koordinator eines von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Schwerpunktprogramms, in dem 17 Epigenetik-Projekte zusammengefasst sind. »Wir verstehen zwar einen einzelnen Vorgang in der Labor-

Maus, aber nicht, nach welchem Muster die Prozesse in der Natur und im Menschen ablaufen. Was wir machen, sind punktuelle Aufnahmen im Zusammenhang mit Krankheiten. Die Entwicklung einer Therapie unter Nutzung epigenetischer Erkenntnisse ist ein weiter Weg.«

Ein internationales Projekt, an dem auch deutsche Epigenetiker mitarbeiten, ist das »Human Epigenome Project«. In Anlehnung an das »Human Genom Project«, das den genetischen Code des Menschen entschlüsselte, wollen Forscher den epigenetischen Code zu knacken. Jörn Walter gibt einen Ausblick auf die Dimension: »Das Epigenom besteht aus vielen unterschiedlichen Lagen von Informationen. Wir haben ungefähr 200 Zelltypen und wir gehen davon aus, dass wir 200 verschiedene Epigenome haben. Eine vollständige Entschlüsselung des Epigenoms würde bedeuten, dass wir uns unser Genom 200 mal anschauen müssen. Dies wird in nicht allzu ferner Zukunft möglich sein und diese Informationen werden uns viel über unser »genetisches Ich« sagen.«

Bislang bleibt der Regisseur stumm. Die Epigenetiker werden ihn zum Sprechen bringen.

## Die wichtigsten Fachbegriffe

**Epigenom:** die Information, die auf den genetischen Code der DNA »aufgelagert« ist. Hauptsächlich handelt es sich dabei um die Modifizierung (Veränderung) der Base Cytosin durch Anhängen einer Methylgruppe (s.u.). Das Epigenom ist wesentlich leichter veränderbar als das Genom. Es kann von außen beeinflusst werden und es unterscheidet sich in verschiedenen Zelltypen eines Organismus. Von großer Bedeutung sind epigenetische Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Keimzellen, die für die Entwicklung eines Embryos erforderlich sind.

**A, C, G, T:** Das genetische »Alphabet« der DNA besteht aus den Basen Adenin, Cytosin, Guanin und Thymin. Ihre Reihenfolge in Genen bestimmt die Zusammensetzung von Proteinen (Eiweißen), die für fast alle Funktionen eines Organismus erforderlich sind. Gleichzeitig bilden verschiedene Buchstabenabfolgen Steuerelemente, die bestimmen, wann, wo und wie stark das darauf folgende Gen abgelesen wird. Besonders in solchen Steuerelementen findet man epigenetische Veränderungen, die ganze Gengruppen ein- und ausschalten können.

**<sup>14</sup>C:** der fünfte Buchstabe im genetischen Code. Anders als bei A, C, G, T kann <sup>14</sup>C in verschiedenen Zelltypen und in verschiedenen Stadien der Entwicklung unterschiedlich verteilt sein. Selbst die Ernährung eines Organismus kann Einfluss darauf haben, wie viele Cs methyliert werden. Der fünfte Buchstabe ist dem genetischen Code übergeordnet und steuert die »Schaltung« von Genen.

**Methylgruppe:** Die einfache chemische Gruppe CH<sub>3</sub>, die durch ein Enzym an die Base Cytosin angehängt werden kann. Die Base verändert damit ihre Struktur und kann dazu beitragen, dass größere Abschnitte der DNA kompakter verpackt werden. Dicht verpackte DNA wird nicht abgelesen, sie befindet sich deshalb in einem inaktiven Zustand. Eine Auflockerung der Verpackung bewirkt, dass Gene »offener« vorliegen und abgelesen werden können.

**DNA-Methyltransferase:** Enzyme, die Methylreste an Cytosin anhängen. In fast allen Organismen gibt es drei Sorten dieser Enzyme. Bei zweien ist völlig unbekannt, wie genau sie die »richtigen« Cytosine erkennen, die sie methylieren sollen.

Wolfgang Nellen



Prof. Dr. Wolfgang Nellen ist Epigenetiker an der Universität Kassel.