

# Epigenetik wird immer wichtiger

Theodor Junginger, Wilfred Nix, Mainz

Gene sind Träger der Erbinformation, die molekulargenetisch durch die Reihenfolge von vier Basen in den beiden DNA-Strängen (Desoxyribonukleinsäure) bestimmt ist. Die Summe der Gene eines Organismus, das Genom, ist in allen Zelltypen identisch, wenngleich sich die etwa 200 verschiedenen Zelltypen erheblich unterscheiden. Diese Differenzierung von pluripotenten in reife Zellen wird durch epigenetische Mechanismen, die ebenfalls vererbt aber nicht in der Basensequenz verankert sind, gesteuert. Die Summe dieser zellspezifischen epigenetischen Regulationen wird als Epigenom bezeichnet. Epigenetische Veränderungen können im Verlauf des Lebens auch als Folge von Umwelteinflüssen erworben werden und Bedeutung für die Entstehung von Krankheiten erhalten.

Diese Zusammenhänge werden zunehmend erkannt und waren das Thema eines gemeinsamen Vortragsabends der Medizinischen Gesellschaft Mainz und der Akademie für ärztliche Fortbildung Rheinland-Pfalz.

Die zellulären Grundlagen epigenetischer Veränderungen stellte Dr. H. Richly vom Institut für Molekularbiologie der Universität Mainz dar. Vor allem an zwei Orten im Zellkern lassen sich epigenetische Veränderungen (Modifikationen) nachweisen, an den Histonen und an der DNA selbst. Die langen DNS-Fäden sind im Zellkern – aus Platzgründen – auf Spulen (Histone, Proteine) aufgewickelt. Durch Anheften von Methyl- oder Acetylgruppen an die Enden der Histone kommt es – vermittelt durch spezifische Bindeproteine – zu einem Öffnen oder Schließen von DNA-Abschnitten. Dadurch wird das Ablesen der genetischen Information erleichtert oder erschwert, d.h., das Gen wird aktiviert (eingeschaltet) oder inaktiviert (abgeschaltet). Für diese Methylierungen bzw. Acetylierungen sind spezielle Enzyme verantwortlich (Writer), andere Enzyme sind in der Lage, diese Veränderungen rückgängig zu machen (Eraser), was deren Reversibilität erklärt. Eine Übertragung von Methylgruppen kann auch auf die DNA erfolgen und eine genabschaltende Wirkung bedingen. Die Suche nach Hypermethylierungen bzw. Modifikationen im Epigenom spielt – neben einer Reihe anderer Faktoren – eine große Rolle bei der Erforschung der Entstehung von Krankheiten, aber auch bei der Charakterisierung von Tumoren wie andererseits Medikamente, die diese Modifikationen rückgängig machen, bereits eingesetzt werden.

Professor Dr. Hendrik Lehnert, Direktor der I. Medizinischen Klinik der Universität zu Lübeck, zeigte an Beispielen die Bedeutung epigenetischer Veränderungen bei der Entstehung von Krankheiten. Umweltfaktoren spielen insbesondere in der perinatalen Periode von der Befruchtung bis zum Abstillen, eine besondere Rolle. Erste Hinweise ergaben Untersuchungen an

Rekruten, die während der Hungerperiode in Holland 1944 bis 1945 geboren wurden. War die Mutter in der ersten Hälfte der Schwangerschaft unterernährt, kam es bei den Kindern signifikant vermehrt zu Übergewicht mit allen Folgen. Ähnliche Bedeutung können eine Überernährung und Stress in der Schwangerschaft haben, gleichfalls mit der Folge eines erhöhten Risikos einer Adipositas und eines metabolischen Syndroms, möglicherweise auch eines erhöhten Suchtrisikos bei Kindern. Tierexperimentelle Untersuchungen haben die Vererbbarkeit dieser Disposition belegt und damit zumindest ansatzweise die These von Lamarck, wonach erworbene Eigenschaften an die nächste Generation weitergegeben werden können, bestätigt („Lamarck hat ein wenig Recht“)

Der Einfluss von Umweltfaktoren auf die epigenetische Regulation nimmt im Laufe des Lebens ab. Beispiele dafür, wie auch später biographische Einflüsse eine Rolle spielen, sind Schichtarbeit und verkürzte Schlafperioden, die über epigenetische Veränderungen zu Adipositas führen können. Von großer Bedeutung scheinen epigenetische Dysregulationen bei der Krebsentstehung zu sein. Alle bekannten Veränderungen der Krebszelle, wie die Inaktivität eines Tumorgens, die Aktivierung von Onkogenen und Defekte der DNA-Reparatur sind nicht nur durch Veränderungen der Gene, sondern auch durch epigenetische Mechanismen möglich, deren Ursache ein breites Spektrum sogenannter „life style-Faktoren“ wie Bewegung, Alkohol, Nikotin und andere sein können. Allerdings ist die Bedeutung dieser Faktoren im Einzelfall derzeit meist unbekannt und Aufgabe umfangreicher Forschungen.

Unabhängig davon wird die Beeinflussung epigenetischer Veränderungen bereits jetzt bei der Behandlung bestimmter Erkrankungen eingesetzt. Sie zielen auf die Ausschaltung spezifischer Enzyme ab, um bestimmte Gene zu aktivieren oder zu inaktivieren: Histon-Deacetylasen-Inhibitoren (HDACi) werden u.a. bei der Behandlung des kutanen T-Zell-Lymphoms sowie bei generalisierten Anfällen eingesetzt, DNA-Methyltransferase-Inhibitoren (DNMTi) kommen bei der Hypertonie (Hydralazin) und beim myelodysplastischen Syndrom (Azacitidin, Vidaza® seit 2008 in Deutschland zugelassen, Decitabin) zur Anwendung.

Ein Schwerpunkt der epigenetischen Forschung ist die Beeinflussung der epigenetisch bestimmten Schritte der Zelldifferenzierung. Gelingt es diese rückgängig zu machen und damit aus differenzierten Zellen, z.B. Hautzellen, wieder pluripotente Zellen herzustellen („Reprogramming“), wäre die Grundlage für die Züchtung von Gewebe („Tissue Engineering“) und Organen geschaffen. Dies klingt derzeit utopisch, ist jedoch nach Meinung von Richly in einem absehbaren Zeitraum durchaus realisierbar.

## Neugierig auf die Epigenetik



Was ist Epigenetik? Wie werden dadurch Erbvorgänge reguliert? Wie beeinflusst die Epigenetik die Entstehung und den Verlauf von Krankheiten? Zu diesen Fragen informiert eine gemeinsame Veranstaltung der Akademie für Ärztliche Fortbildung und der Medizinischen Gesellschaft Mainz. Am Beispiel der Epigenetik zeigen die Referenten auch die immer wichtiger werdende Interdisziplinarität in der Medizin auf. Das Thema ist so aktuell und attraktiv, dass Abiturienten des Leistungskurses Biologie aus der Carl-von-Ossietzky-Schule in Wiesbaden begeistert an der sehr gut besuchten Veranstaltung teilgenommen haben (v.l.n.r.): Professor Dr. Hendrik Lehnert, Direktor der Medizinischen Uniklinik I Lübeck, Holger Richly, PhD vom Institut für molekulare Biologie der Universität Mainz sowie Lehrerin Helga Woltmann und ihre Schüler. Die Vorlesung über Epigenetik ist auch bei den Schülern auf großes Interesse gestoßen. Besonders loben sie die gut strukturierte Vortragsart und die vielen Möglichkeiten, nochmal Fragen zu verschiedenen Sachverhalten zu stellen.

### Die Autoren:

Professor Dr. med. Theodor Junginger  
 Universitätsmedizin Mainz,  
 Langenbeckstr. 1  
 55131 Mainz  
[Junginger@uni-mainz.de](mailto:Junginger@uni-mainz.de)

Professor Dr. med. Wilfred A. Nix  
 Akademie für Ärztliche Fortbildung in Rheinland-Pfalz  
 Deutschhausplatz 3  
 55116 Mainz  
[nix@arztkolleg.de](mailto:nix@arztkolleg.de)