

TEIL II: EPIGENETIK

DNA ist nicht alles

Innerhalb der Chromosomen, aber außerhalb des entzifferten genetischen Textes entdeckten Biologen eine weitere, doch viel flexiblere Ebene von Informationen, welche die Ausprägung von Merkmalen beeinflusst. Dieser Ebene widmet sich Teil II der Serie.

Von W. Wayt Gibbs

Humangenom auf einem Chip: Unter dieser Schlagzeile berichtete die »New York Times« im vergangenen Oktober über drei biotechnologische Unternehmen, mit deren fingernagelgroßen Chips sich die Aktivität aller Gene in einer menschlichen Gewebeprobe erfassen lässt. Damit war eine der Erwartungen an das Human-Genomprojekt erfüllt: ein Werkzeug für die Forschung, um jene Abschnitte der Erbsubstanz DNA zu ermitteln, die in RNA abgeschrieben und in funktionsfähige Proteine übersetzt werden. Bei den RNA-Abschriften handelt es sich um DNA-ähnliche Moleküle.

Bei Veröffentlichung der »endgültigen Arbeitsfassung« der Genomsequenz im April 2003 wurde der 3-Milliarden-Buchstaben-Text aus den Basen A, T, G und C – Adenin, Thymin, Guanin und

Cytosin – mit vielfältigen Metaphern belegt: Bibel des menschlichen Erbes, Quellcode der Zellen, Bauplan des Lebens. In Wahrheit jedoch sind all diese Bezeichnungen irreführend.

Was an Informationen in den Chromosomen gespeichert und für die Entwicklung eines Organismus benötigt wird, ist kein kanonischer Text, der unverändert von einer Generation zur anderen weitergegeben wird. Eher könnte man das Genom, das Erbgut, als biochemische Maschinerie von ungeheurer Komplexität auffassen: Wie alle Maschinen ist sie dreidimensional aufgebaut und besteht aus definierten, dynamisch interagierenden Komponenten.

Proteincodierende Gene – solche, die Bauanweisungen für Eiweißmoleküle tragen – sind nur eine dieser Komponenten und eine eher kleine dazu, denn in menschlichen Zellen repräsentieren sie nur etwa zwei Prozent der gesamten DNA. Nach dem zentralen Dogma der

Molekularbiologie galten die Proteingene allerdings für annähernd fünfzig Jahre als praktisch die alleinigen Bewahrer der genetischen Information, was auch die Interpretation des Genoms als Bauplan erklärt.

Kein evolutionärer Schrott

Bereits in den 1960er Jahren hatten jedoch genetische Experimente wichtige Informationselemente in anderen Bereichen der Chromosomen ans Licht gefördert, teils in »nichtcodierenden« Teilen der Sequenz, teils ganz außerhalb von ihr. Die Methoden der dann aufkommenden Gentechnik funktionierten jedoch am besten bei konventionellen Genen und Proteinen. Daher suchten die Wissenschaftler verständlicherweise am intensivsten dort weiter, wo die Sache am klarsten schien.

In den vergangenen Jahren haben sie aber auch die weniger augenfälligen Bereiche des Genoms genauer untersucht.



FRANDY HARRIS PHOTOGRAPHY

◀ Eineiige Zwillinge besitzen zwar identische DNA-Sequenzen. Entwickelt jedoch ein Zwilling eine komplexe Erkrankung mit genetischer Komponente, wie etwa Schizophrenie, erkrankt der zweite oft nicht daran. Dies liegt unter anderem daran, dass Merkmale offensichtlich auch flexibler, »epigenetisch«, vererbt werden, sprich: über Informationen, die zwar in den Chromosomen, nicht jedoch in der DNA selbst stecken.

eines Organismus erheblich beeinflussen – einige werden sogar vererbt, obwohl sie die DNA-Sequenz selbst nicht verändern.

Einige der wichtigsten Mechanismen werden zwar gerade erst erforscht, doch nach allem, was man inzwischen weiß, scheint der epigenetische Part eine entscheidende Rolle für Entwicklung, Altern und Krebsentstehung zu spielen. Vermutlich mitschuldig sind »Epimutationen« zudem an Diabetes, Schizophrenie, manisch-depressiven Psychosen und weiteren komplexen Erkrankungen.

Daraus ergeben sich möglicherweise aber auch Chancen für neue Behandlungsansätze. Während Zellen ihre DNA mit hohem Aufwand vor Mutationen schützen, werden epigenetische Marker ständig neu gesetzt oder entfernt. Im Prinzip ließen sich daher Medikamente entwickeln, die ganze Gruppen marodierender oder stillgelegter Gene über epigenetische Effekte ab- beziehungsweise anschalten. Vielleicht könnten geeignete Pharmaka sogar einige der Schäden rückgängig machen, die bei Alterungsprozessen und im Vorfeld von Krebserkrankungen auftreten.

Üppiger Hintern höchst merkwürdig vererbt

Die Geschichte des Hammels »Solid Gold« zeigt, wie die Interaktion der drei genomischen Informationsebenen die klassischen Regeln der Genetik außer Kraft setzen kann. Das Tier wurde 1983 auf einer Ranch in Oklahoma geboren; seinen klingenden Namen erhielt es erst, als sein Hinterteil mit den fleischigen Keulen geradezu üppige Formen annahm. Der Farmer witterte eine umsatzträchtige Mutation und nahm den Goldhammel in die Zucht.

Wissenschaftler nannten das Merkmal *Callipyge*, griechisch für »schöner ▶

Anlass waren unerklärliche Anomalien, die dem zentralen Dogma widersprachen:

- ▷ irgendwie erbliche Erkrankungen, die bei Angehörigen belasteter Familien aber völlig unvorhersehbar »durchschlagen« und selbst eineiige Zwillingspaare nicht gleichermaßen betreffen;
- ▷ nicht programmgemäß an- oder abgeschaltete Gene bei Krebs, die keinerlei Mutationen enthalten;
- ▷ geklonte, mit dem Spenderindividuum im Prinzip genetisch identische Embryonen, die oft bereits in der Gebärmutter absterben.

Wie sich zeigte, beeinflussen die zusätzlichen Informationsebenen – solche jenseits der Proteingene – in ganz erstaunlichem Umfang Vererbung, Entwicklungsvorgänge und Krankheitsverläufe. Welche Bedeutung und Funktion die erste Zusatzebene besitzt – die Vielzahl von so genannten Nur-RNA-Genen in den ausgedehnten nichtcodierenden Bereichen der DNA –, schilderte Teil I

der Serie »Unsichtbares Genom« in der Februar-Ausgabe von Spektrum der Wissenschaft. Diese unkonventionellen Gene galten lange als evolutionärer Schrott, weil sie nicht in Proteine übersetzt werden. Sie erwiesen sich jedoch als keineswegs funktionslos; vielmehr liefern sie aktive RNAs, die in erheblichem Maße in das Verhalten gewöhnlicher Gene eingreifen. Fehlfunktionen dieser Nur-RNA-Gene können ernsten Schaden anrichten.

Hinzu kommt eine zweite Zusatzebene. Dieser dritte Bestandteil der genomischen Maschinerie, mindestens ebenso faszinierend wie die Nur-RNA-Gene und wahrscheinlich sogar noch wichtiger, sind die »epigenetischen« Informationen in den Proteinen und niedermolekularen Substanzen, welche die DNA umgeben oder dort gebunden sind (griechisch *epi* bedeutet auf, nach). So genannte epigenetische Marker können Gesundheit und Erscheinungsbild

▷ Hintern« (siehe das Foto rechts). Solid Golds männliche Nachkommen mit großen Hinterbacken wurden mit normalen Mutterschafen gekreuzt. Die Hälfte der dann geborenen Lämmer, weibliche wie männliche, schlugen wieder ihrem Vater nach – was für einen klassisch dominanten Erbgang des Merkmals sprach. »Doch danach wurde die Sache vertrackter«, erinnert sich Michel Georges von der Universität Liège (Belgien), der als Berater hinzugezogen wurde.

Deckte nämlich ein normaler Hammel ein weibliches *Callipyge*-Schaf, entwickelte kein einziges der Lämmer die überentwickelten Hinterbacken ihrer Mutter – obwohl einige die Mutation nachweislich geerbt hatten. *Callipyge* hatte also anscheinend plötzlich von dominanter auf rezessive Vererbung umgeschaltet.

Väterlich oder mütterlich geprägt?

Im nächsten Schritt kreuzten die Genetiker normal gebaute Hammel, die aber Träger der Mutation waren, mit gewöhnlichen Mutterschafen. Zu ihrem Erstaunen entwickelte die Hälfte der Lämmer das typische kräftige Hinterquartier. Das Merkmal wurde demnach nur ausgeprägt, wenn es vom Vater kam.

»Völlig bizarr wurde die Sache«, erinnert sich Georges, wenn Nachkommen einer anderen Kreuzung zwei *Callipyge*-Allele trugen, das heißt, die gleiche Veranlagung sowohl von der väterlichen wie von der mütterlichen Seite geerbt hatten. Wäre *Callipyge* ein klassisches Gen, sollten solche Lämmer auf jeden Fall überdimensionierte Hinterbacken bekommen. Der gesamte Nachwuchs erwies sich jedoch als völlig normal gebaut (siehe

he Kasten auf S. 72/73). Wie kam dies alles zu Stande?

Zehn Jahre experimenteller Arbeit waren nötig, um das Rätsel zu lösen. Im Mai 2003 publizierten Georges und seine Mitarbeiterinnen die genomische »Rezeptur« für das Merkmal *Callipyge* samt Erbgang: ein konventionelles Proteingemisch, mindestens ein Nur-RNA-Gen plus zwei epigenetische Effekte. Das Tüpfelchen auf dem i ist schließlich eine so genannte Punktmutation – eine G-Base statt einer regulären A-Base an einer bestimmten Stelle »inmitten einer Genwüste, 30 000 Basen vom nächsten bekannten Gen entfernt«, erklärt Georges. Auf bisher ungeklärte Weise kontrolliert die DNA an diesem Fleck die Aktivität der beteiligten Protein- und Nur-RNA-Gene auf demselben Chromosom.

Der Austausch von A gegen G überaktiviert diese Gene, sodass zu viel von dem Protein oder der aktiven RNA in Muskelzellen produziert wird. Die überschießende Proteinsynthese vermag die prächtigen Hinterteile zu erklären, doch nicht das ungewöhnliche Vererbungsmuster. Wie auch andere Wissenschaftler führt Georges den Erbgang auf ein epigenetisches Phänomen zurück, das fachlich Imprinting oder genomische Prägung genannt wird. Anschaulicher spricht man auch von väterlicher oder mütterlicher Prägung.

Zumeist werden die von Mutter und Vater geerbten Versionen eines Gens beide gleichzeitig an- und abgeschaltet. Die genomische Prägung stört diese Balance und führt bei manchen Genen dazu, dass nur die väterliche Version aktiv ist; die mütterliche wird stumm geschaltet. Dies ist zum Beispiel der Fall

bei dem Proteingemisch, das den *Callipyge*-Schafen übergroße Hinterschinken beschert. Daher sind Lämmer normal gebaut, wenn sie die G-Mutation vom Muttertier geerbt haben – denn die selektive Zensur durch die genomische Prägung kann von der Mutation nicht überspielt werden.

Bei dem mindestens einen *Callipyge*-Gen, das für aktive RNA codiert, funktioniert es umgekehrt: Die RNAs werden nur am Allel des mütterlicherseits geerbten Chromosoms erzeugt. Dieser zweite Effekt aus der epigenetischen Trickkiste erklärt teilweise, weshalb das Merkmal auch bei Tieren mit zwei *Callipyge*-Allelen nicht in Erscheinung tritt. Bei ihnen bringt die G-Mutation auf dem väterlichen Chromosom dessen Proteingemisch auf Hochtour; gleichzeitig verstärkt aber die G-Mutation auf dem mütterlichen Chromosom die Synthese aktiver RNAs an den dortigen *Callipyge*-RNA-Genen – und diese überproduzierten RNAs blockieren irgendwie das verstärkte Wachstumssignal, das vom anderen Chromosom herrührt. Resultat: Die Tiere bleiben relativ schwächling.

Tabula rasa im Embryo

Solche »Hyperdominanzeffekte« sind offenbar ziemlich selten. Die genomische Prägung hingegen ist ein recht häufiges Phänomen, besonders bei Blütenpflanzen. Randy L. Jirtle von der Duke-Universität in Durham (North Carolina) führt eine ständig aktualisierte Liste von menschlichen Genen im Internet, bei denen Imprinting-Effekte nachgewiesen sind; sie umfasst derzeit 75 Einträge. Viele weitere sind noch zu erwarten. So berichtete Maxwell P. Lee vom Nationalen Krebs-Institut in Bethesda (Maryland) im August 2003 über eine Analyse von 602 Genen bei sieben Personen. Bei der Hälfte der Gene war ein Allel deutlich aktiver; 170 davon arbeiteten sogar mehr als viermal stärker als ihr Gegenüber.

In den ersten Tagen nach der Empfängnis verschwinden in den embryonalen Zellen auf bisher unverstandene Weise praktisch alle Prägungsmarker. »Irgendwann zwischen diesem Zeitpunkt und der Mitte der Schwangerschaft jedoch wird der epigenetische Zustand der Chromosomen wiederhergestellt«, erklärt Emma Whitelaw von der Universität Sydney in Australien. Dabei komme es immer wieder zu Fehlern.

IN KÜRZE

- ▶ Die meisten Merkmale werden durch **Proteingene** vererbt. Eine weitere Informationsebene aber, die sich »epigenetisch« – in chemischen Markierungen **außerhalb der DNA-Sequenz** – verbirgt, wirkt sich gleichfalls dramatisch auf Gesundheit und Erscheinungsbild von Lebewesen aus.
- ▶ **Epigenetische Mechanismen** könnten erklären, warum manche Krankheiten Generationen überspringen und eineiige Zwillingspaare nicht gleichermaßen betreffen. Auch bei der **Entstehung von Krebs** spielen epigenetische Effekte offenbar eine Rolle.
- ▶ **Ein Genom** arbeitet eher wie eine komplexe Maschinerie mit verschiedenen ineinander greifenden Komponenten. Könnten epigenetische Mechanismen, als Teil dieser Maschinerie, **einer medikamentösen Therapie** leichter zugänglich sein als die DNA-Sequenz selbst?



SAM JACKSON, TEXAS TECH UNIVERSITY

▲ Im Vergleich zu ihren normalen Geschwistern entwickeln so genannte *Callipyge*-Schafe – links außen ein Weibchen, Mitte rechts ein Männchen – besonders große fleischige Hinterteile. Das bizarre Vererbungsmuster dieses Merkmals ist nur durch die Interaktion dreier unterschiedlicher Informationsebenen des Genoms zu erklären.

Ein Beispiel: Das von der Mutter geerbte Gen für den insulinartigen Wachstumsfaktor 2 (kurz IGF2 nach der englischen Bezeichnung) wird beim Menschen normalerweise durch Prägung abgeschaltet. Bei etwa jedem zehnten Menschen fehlt dieser »Stempel« dort jedoch. Das scheint klinisch relevant zu sein. »Bei vierzig Prozent der Patienten mit nichterblichem Darmkrebs finden wir diesen Defekt«, bemerkt Carmen Sapienza von der Temple-Universität in Philadelphia (Pennsylvania). »Ein interessantes Ergebnis, wenn auch ein ursächlicher Zusammenhang bisher nicht belegt ist.« Studien mit einem Bluttest sollen derzeit klären, ob der Verlust des IGF2-Imprintings einen Weg bietet, das Darmkrebsrisiko vorherzusagen.

Epigenetische Variationen – so Whitelaw – könnten zudem erklären, »weshalb eineiige Zwillingspaare in ganz unterschiedlichem Maße von genetisch beeinflussten Krankheiten betroffen sind«. Tritt bei einem eineiigen Zwilling eine Krankheit mit genetischer Komponente auf, wie etwa Schizophrenie, manisch-depressive Psychose oder juveniler Diabetes, so ist der andere gewöhnlich nicht betroffen – obwohl er dieselben DNA-Sequenzen besitzt.

Fehlerhaftes Imprinting ist wohl auch bei gewissen relativ seltenen Erbkrankheiten im Spiel, wie dem Prader-Willi-, dem Angelmann- und dem Beckwith-Wiedemann-Syndrom. Im Jahr 2002 verglich eine Arbeitsgruppe um Rosanna Weksberg vom Kinder-Hospital in Toronto (Kanada) Zwillingspaare, bei denen nur einer von beiden an einem Beckwith-Wiedemann-Syndrom litt. Es geht mit Fehlbildungen des Gesichtsschädels und einem erhöhten Krebsrisiko in der Kindheit einher. Bei jedem betroffenen Zwilling hatte eine kritische Region von Chromosom 11 ihre Prägung verloren, beim gesunden Geschwister jedoch nicht.

»Bei der Krebsentstehung, in der Embryonalentwicklung und bei Ge-

burtsfehlern spielt Imprinting zweifellos eine sehr wichtige Rolle«, konstatiert Francis Collins, Direktor des Nationalen Instituts für Human-Genomforschung in Bethesda. »Das Wie ist zwar noch nicht völlig verstanden, doch kommt der Methylierung der DNA dabei offenbar ganz besondere Bedeutung zu.«

Eine Methylgruppe besteht aus einem Kohlenstoffatom mit drei Wasserstoffatomen; dessen vierter »Bindungsarm« verankert sie an der zu methylierenden Substanz – in der DNA vorzugsweise an C-Basen, also an Cyto- ▷

GLOSSAR

▶ **Epigenetische Information** ist der reinen genetischen Information nachgeordnet – griechisch *epi* heißt auf, dazu, nach. Ursprünglich ging es dabei um Faktoren im Zellplasma, heute auch um Modifikationen »außen« an der DNA und den sie umhüllenden Proteinen.

▶ **DNA** und **RNA** sind die wissenschaftlich üblichen Kürzel für die englischen Bezeichnungen von Desoxyribonukleinsäure und Ribonukleinsäure.

▷ sin. Spezielle Enzyme, die Methylasen, übertragen Methylgruppen von Vitaminen wie Folsäure und B₁₂ auf C-Basen im gesamten Genom, und zwar auf jeweils bestimmte.

Mit zunehmender Methylierung sinkt im Allgemeinen die Wahrscheinlichkeit, dass eine DNA-Sequenz abgelesen wird und so ihre Funktion ausüben kann. Ein durch Prägung völlig stummgeschaltetes Allel ist fast immer stark methyliert. Die Hauptaufgabe der chemischen Dekoration scheint jedoch weniger das Imprinting zu sein als vielmehr der Schutz des Genoms gegen parasitische DNA-Elemente, die so genannten Transposons.

Ein Maulkorb für Parasiten im Erbgut

»Wir stellen uns das Genom gern als reines unberührtes Erbe vor«, bemerkt Timothy Bestor von der Columbia-Universität in New York, »doch auch wenn uns der Gedanke nicht gefällt, unser Erbgut ist übersät mit parasitären Sequenzen.« Etwa 45 Prozent der menschlichen DNA besteht aus Genen oder Genfragmenten von Viren, die sich im Laufe der Evolution ins Genom eingeknistet haben. Zum Glück sind praktisch alle diese parasitischen DNAs stark methyliert und damit inaktiviert.

Die enge Beziehung zwischen der Zahl der Methylgruppen und der Aktivität von Transposons konnte Jirtles Team im Sommer 2003 in einem verblüffenden Experiment mit so genannten Agouti-Mäusen belegen. Die Fellfarbe der Tiere steht unter Kontrolle eines parasitischen Genelements und variiert von gelblich zu schwarz. Eine Gruppe trächtiger Agouti-Mäuse erhielt das übliche Futter, eine andere Gruppe dagegen Spezialfutter, angereichert mit Vitamin B₁₂, Folsäure und anderen guten Methylquellen. Etwa sechzig Prozent ihrer Nachkommen bekamen im ersten Fall gelbes Fell, im zweiten dagegen braunes. Nähere Untersuchungen erbrachten, dass der Unterschied in der Fellfarbe ausschließlich auf die verstärkte Methylierung – und damit Inaktivierung – der Agouti-Transposons zurückzuführen war.

Doch was geschieht, wenn die »Methylabwehr« schwächelt? Schon vor einigen Jahren wurde hierzu ein Aufsehen erregendes Experiment durchgeführt. Die Wissenschaftler störten die Methylierung in embryonalen Stammzellen,

Ein merkwürdig verdrehter Stammbaum

Wer erbt?

Vor zwanzig Jahren kam ein Hammel namens »Solid Gold« zur Welt. Er trug erstmals eine Mutation auf Chromosom 18, die seine Hinterbacken ungewöhnlich groß werden ließ (Hammel an der Spitze des Stammbaums).

Solid Gold vererbte dieses Merkmal an etwa die Hälfte seiner Nachkommen (grüne Linien nach unten) – typisch für einen dominanten Erbgang. In späteren Generationen zeigte sich jedoch, dass Schafe, die diese Mutation von ihrer Mutter erben, normal gebaut sind (blaue Linien nach unten), selbst wenn sie eine zweite mutierte Genkopie von ihrem Vater erhalten (violette Linien nach unten).

Epigenetische Effekte bedingen, dass ausschließlich die Schafe, die eine einzelne Kopie des Gens von ihrem Vater erben, übergroße Hinterteile entwickeln (rote und gelbe Linien).

indem sie das Gen für eines der nötigen Enzyme lahm legten. Das Ergebnis: Zahlreiche Transposons wurden aktiviert und die Mutationsrate der Zellen stieg auf das Zehnfache. Solche Experimente führen zu der faszinierenden Frage, ob epigenetische Veränderungen möglicherweise das genetische Chaos beschleunigen, ja vielleicht sogar in Gang setzen können, das mit Krebserkrankungen einhergeht.

Tumorzellen tragen nämlich oft zu wenig Methylgruppen am Genom insgesamt, gleichzeitig jedoch zu viel an bestimmten Genen, die abnorme Zellen davon abhalten sollen, bösartig zu werden. »Bereits bei Darmpolypen [Wucherungen der Schleimhaut, aus denen Darmkrebs entstehen kann] finden wir eine Untermethylierung der gesamten genomischen DNA«, erklärt Stephen B. Baylin von der Johns-Hopkins-Universität in Baltimore (Maryland). Und das noch bevor wichtige Anti-Tumorgene im Zuge der Krebsentstehung durch Mutationen inaktiviert werden.

Niemand kann bisher erklären, weshalb die DNA überhaupt so viele Methylgruppen verliert; ein entmethylierendes Enzym ist jedenfalls bislang nicht sicher nachgewiesen. Derart verarmte

ZEICHENERKLÄRUNG



Chromosomen dürften jedoch während der Zellteilung eher zu Fehlfunktionen neigen und die Zelle damit einen Schritt weiter in Richtung Tumorentstehung treiben.

Gestützt wird diese Annahme durch Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Rudolph Jaenisch vom Whitehead Institute am Massachusetts Institute of Technology in Cambridge. Die Wissenschaftler erzeugten Mäuse mit einem angeborenen Mangel an einem Enzym, das Methylgruppen anhängt. Bei den meisten dieser Tiere wurde mindestens eines der unterbestückten Chromosomen instabil: Mutationen häuften sich rasch an, achtzig Prozent der betroffenen Mäuse starben binnen neun Monaten an Krebs.

Therapeutisches Großreinemachen?

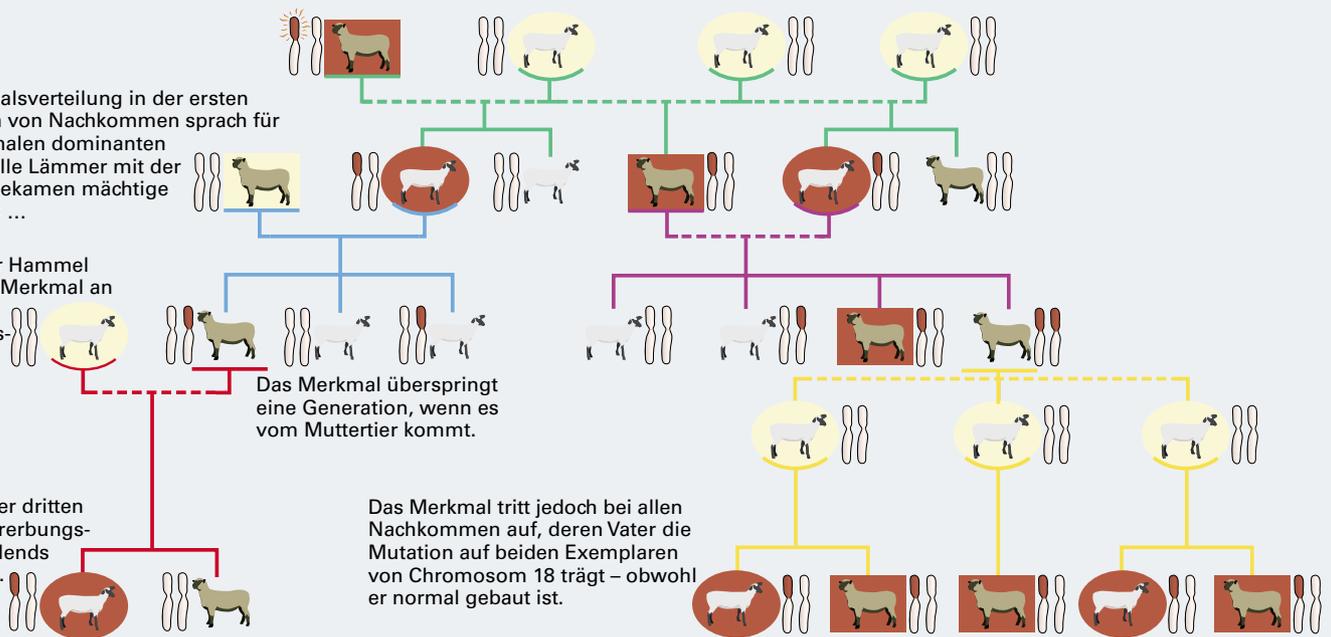
Dass die Untermethylierung der DNA auch beim Menschen zur Entstehung von Tumoren führen könnte, ist bisher lediglich eine Hypothese. Es existiert zudem noch kein Medikament, das eine diffuse Untermethylierung des Genoms zu beheben vermag. Allerdings werden bereits Substanzen am Patienten geprüft, die das andere Problem – die zu starke Methylierung mancher Anti-Tumorgene – angehen sollen. Bis vor kurzem

Die ursprüngliche Mutation für überentwickelte Hinterbacken trat bei einem Hammel namens Solid Gold auf. Er wurde mit normalen Mutterschafen gekreuzt.

Die Merkmalsverteilung in der ersten Generation von Nachkommen sprach für einen normalen dominanten Erbgang (alle Lämmer mit der Mutation bekamen mächtige Hinterteile) ...

... doch nur Hammel gaben das Merkmal an die zweite Nachwuchs-generation weiter ...

... und in der dritten war das Vererbungsmuster vollends verwirrend.



NADIA STRASSER NACH: CAROLE CHARLIER UND MICHEL GEORGES, UNIVERSITÄT VON LIÈGE, BELGIEN

vertraten viele Wissenschaftler die Auffassung, ein Tumor könne nur entstehen, wenn Mutationen einige solcher unterdrückenden Gene außer Gefecht setzen. Bei vielen Tumorzellen sind deren DNA-Sequenzen jedoch völlig normal. Nicht Mutationen, sondern Fehler bei der Methylierung legen diese Gene lahm.

Medikamente wie das Lokalanästhetikum Procain, der Stimmungsaufheller Valproinsäure und das Chemotherapeutikum Decitabine reduzieren anscheinend die Methylierung der DNA, indem sie entweder Gruppen entfernen oder deren Anheftung im Erbgut neu gebildeter Zellen verhindern. Die Arbeitsgruppe um Jean-Pierre Issa vom M.-D.-Anderson-Krebszentrum an der Universität von Texas in Houston hat Decitabine bei Patienten mit Leukämie im fortgeschrittenen Stadium geprüft. Wie die meisten Krebsmedikamente hat die Substanz relativ starke Nebenwirkungen. »Doch wenn die Therapie anschlägt«, berichtet Issa, »bildet sich die Leukämie zurück: 99,9 Prozent der bösartigen Blutzellen verschwinden.« Dies war in einer Vergleichsstudie, die Issa im August 2003 publizierte, bei 8 von 130 Patienten der Fall, bei 22 weiteren bildete sich die Leukämie teilweise zurück.

»Derartige Mittel sind ein viel versprechender therapeutischer Ansatz«, kommentiert Sabine Maier von Epigenomics, einer Biotechnologiefirma in Berlin, die in Zusammenarbeit mit dem Pharmaunternehmen Roche in Basel Tumordiagnostika auf Basis der DNA-Methylierung entwickelt. »Ein Problem besteht freilich darin, dass all diese Substanzen das gesamte Genom entmethylieren. Dies dürfte Nebenwirkungen hervorrufen.«

Eine weitere Sorge ist, dass der Effekt nicht anhält: Nach einiger Zeit tauchen wieder Methylanhängsel auf und schalten die Tumorsuppressor-Gene erneut ab. »Die therapiebedingte Veränderung der Genexpression mag zwar nicht dauerhaft sein«, räumt Issa ein, »doch wenn sie bewirkt, dass die Tumorzelle vom Immunsystem als solche erkannt oder in die Apoptose – den programmierten Selbstmord – getrieben wird, dann erfüllt sie ihren Zweck; die Zelle ist tot.«

Dass nach der therapeutischen Säuberungsaktion an der DNA ein definiertes Methylierungsmuster wiederhergestellt wird, erinnert an die Reprogrammierung des Imprintings bei Embryonen kurz nach der Empfängnis. Wie finden die methylierenden Enzyme die jeweili-

gen Tumorsuppressor-Gene oder Allele, die sie erneut zu bestücken haben?

Soll das Klonen ausgereifter Tiere je Routine werden, muss diese Frage beantwortet werden. Derzeit läuft die epigenetische Reprogrammierung nämlich meistens völlig schief, wenn das Erbgut einer befruchteten Eizelle durch das einer Körperzelle aus einem reifen Organismus ersetzt wird. »Die Mehrzahl der geklonten Tiere zeigen abnorme Methylierungs- und Genexpressionsmuster«, erläutert David Wells, Klonexperte bei AgResearch in Hamilton (Neuseeland). Selbst wenn ihre DNA-Sequenzen normal sind, sterben neunzig Prozent der Tiere schon vor der Geburt, und die Hälfte der geborenen Jungtiere erreicht nicht das geschlechtsreife Alter. Die wenigen Überlebenden leiden oft an Fettsucht und Immunerkrankungen.

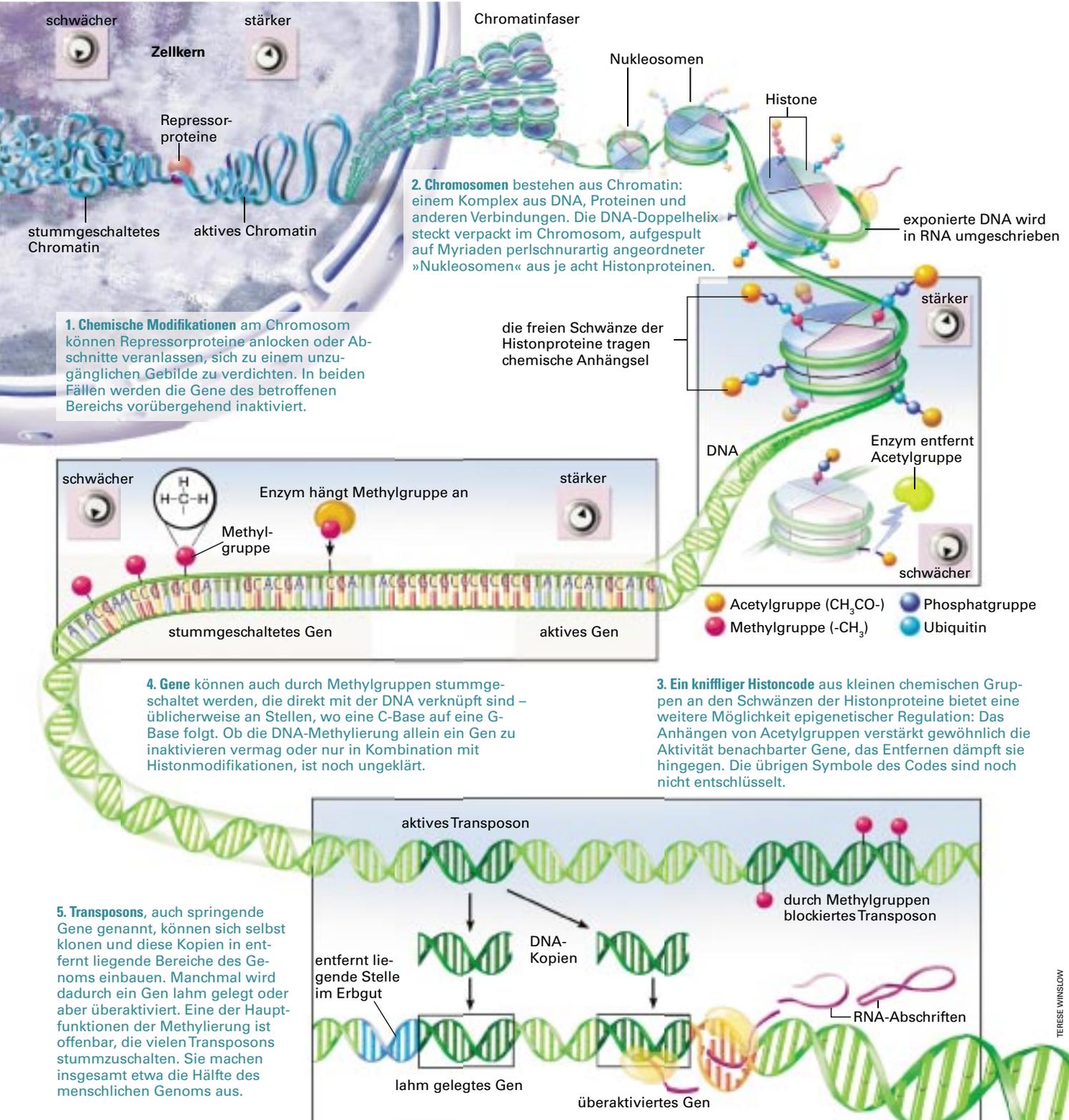
Wohin mit fast zwei Meter DNA?

Um bei geklonten Tieren, Tumorzellen und Erbkrankheiten die so häufigen Methylierungsfehler zu vermeiden oder zu beheben, müssen die Wissenschaftler den epigenetischen Code entschlüsseln. Dieser unterscheidet sich grundlegend vom genetischen Code der DNA. »Die Methylierung ist es nicht allein, die ein ▶

Wie Gene epigenetisch reguliert werden

Die DNA-Sequenz ist nicht die einzige Form verschlüsselter Information in einem Chromosom. Verschiedenartige epigenetische Phänomene fungieren wie Lautstärkeregler, verstärken oder schwächen die Wirkung von Genen. Epigenetische Informationen werden in einer Art Code verschlüsselt, bestehend aus klei-

nen chemischen Gruppen an der DNA selbst oder an den verpackenden Histonproteinen der Chromosomen. Eine der wichtigen Funktionen der epigenetischen Regulation ist das Stummschalten einer Vielzahl parasitischer genetischer Elemente im Genom, so genannter Transposons.



TERESE WINSLOW

▷ Gen stummschaltet«, sagt Baylin, »sie verankert diesen Zustand nur.« Die Methylasen erhalten ihre Anweisungen offenbar von anderer Stelle.

Aus der Nähe betrachtet ist ein Chromosom keineswegs ein wirres DNA-Knäuel, wie es manchmal gezeichnet wird. Auch handelt sich nicht um ein festes einzelnes Objekt, sondern um einen dynamischen Komplex aus DNA, Proteinen und anderen Substanzen. Die faserartige Gesamtstruktur namens Chromatin ist mehr als DNA mit Verpackung – das Gerüst kontrolliert auch den Zugang zu den Genen.

Chromatin enthält insgesamt doppelt so viel Protein wie DNA. Beim größten Teil der Eiweißstoffe handelt es sich um so genannte Histone, die Antwort der Natur auf die Frage: Wie bringt man als Zelle 1,8 Meter DNA im Zellkern unter? Nun: eben durch raffinierte Verpackung. Die DNA wickelt sich um Millionen von »Histonspulen«, die perlschnurartig angeordnet sind und sich zu Bündeln zusammenlagern (siehe obere Abbildung im Kasten links). Verschiedene Abschnitte eines Chromosoms können sich unabhängig voneinander verdichten oder auflockern. Damit werden ausgedehnte Bereiche jeweils dem Zugriff entzogen beziehungsweise für das Ablesen freigegeben.

Dekorative Verpackung als Protein-Code

Ein Paradebeispiel findet sich bei Frauen. Sie werden mit zwei X-Chromosomen geboren, Männer nur mit einem (neben ihrem Y-Chromosom). Ein weiblicher Embryo muss schon früh eines der beiden praktisch stumm schalten, um seine Zellen nicht der doppelten Dosis X-codierter Genprodukte auszusetzen. Dabei arbeiten zwei Komponenten der genomischen Maschinerie zusammen. Ein nichtcodierendes Gen namens Xist produziert eine aktive RNA, die sich in großen Mengen an das X-Chromosom anlagert. Das andere produziert hingegen eine so genannte Antisense-RNA als eigenes »Gegengift« gegen Xist-RNA.

Über das großenteils stillzulegende X-Chromosom breitet sich eine regelrechte Kettenreaktion aus: Große Teile seiner DNA bekommen Methyl-Etiketten, von den Enden seiner Histonproteine werden so genannte Acetylgruppen entfernt, und das Chromatin insgesamt

verdichtet sich zu einer ziemlich unzugänglichen, mit RNA bedeckten Masse. Wenn der weibliche Organismus sich entwickelt und wächst, wird dieser Inaktivierungszustand bei praktisch allen Zellteilungen beibehalten.

Die Rolle der Histone in diesem Szenario ist noch nicht vollständig geklärt. Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, dass die Proteinschwänze, die aus den Histonspulen herausragen, auf verschiedenste Weise chemisch modifiziert sein können. Beim kompakten, inaktiven Chromatin fehlen im Allgemeinen die Acetylgruppen an den bevorzugten Punkten der Histonchwänze, die dafür oft an anderen Stellen methyliert sind. Auch Phosphatgruppen und das Mini-protein Ubiquitin kommen als Beiwerk an den Histonproteinen vor. All diese Etiketten tauchen an den unterschiedlichsten Stellen in vielfältigen Kombinationen auf. Der Histoncode dürfte daher nicht leicht zu entschlüsseln sein.

Im Gegensatz zum stabilen genetischen Code der DNA sind viele epigenetische Markierungen fortlaufenden Veränderungen unterworfen. Verdichtet sich ein Abschnitt des Chromatins, so kann sich die Stummschaltung entlang des Chromosoms so lange ausbreiten, bis sie auf ein Hindernis trifft. Xin Bi von der Universität Rochester hat vor kurzem Signalelemente identifiziert, die als Grenzsteine fungieren. Sie rekrutieren Enzyme, die Acetylgruppen an Histone anfügen. So wird sichergestellt, dass dort der aktive Zustand erhalten bleibt. Auch Lücken im Chromatin, wo DNA nackt vorliegt, können manchmal die Verdichtung stoppen, erklärt Bi. In anderen Regionen existieren keine definierten Grenzen, hier herrscht ein ständiges Hin und Her zwischen aktiven und stummen Regionen des Chromosoms.

Diese anhaltende Auseinandersetzung – so Issa vom M.D.-Zentrum – könnte erklären, weshalb Menschen mit zunehmendem Alter immer häufiger an Krebs erkranken. Möglicherweise bröckeln die Barrieren, die hochverdichtete, methylierte und damit inaktive Regionen von aktivem Chromatin trennen, wenn die Zellen sich öfter geteilt haben und altern.

Struktur und Funktion der nebulösen Anteile des Genoms sind noch immer erst schemenhaft erkennbar. »Eines ist jedoch klar«, sagt der Entwicklungsgenetiker Sapienza, »das Human-Ge-

nomprojekt war nur der Anfang. Als Nächstes brauchen wir eine ähnlich umfassende Beschreibung der epigenetischen Landschaft.« Im Oktober 2003 starteten Epigenomics und das Sanger-Institut des Wellcome Trust in Großbritannien das auf fünf Jahre angelegte Human-Epigenomprojekt, um sämtliche Methylierungsstellen der menschlichen DNA zu kartieren. Das Konsortium gab zudem bekannt, es habe eine vollständige Karte der über 100 000 Methylierungsstellen des Haupt-Histokompatibilitäts-Komplexes erstellt. Diese Genregion auf Chromosom 6 – sie enthält unter anderem Bauanweisungen für wichtige Moleküle immunologischer Erkennung – steht mit vielen Erkrankungen in Zusammenhang.

Ungeahnte Möglichkeiten zur genetischen Manipulation

Das neue Konzept der genomischen Maschinerie lässt die Forscher mit neuer Energie zu Werke gehen, auch weil es ungeahnte Möglichkeiten der genetischen Manipulation eröffnet. Die etwa 30 000 menschlichen Proteingene, so wichtig sie sein mögen, verkörpern nicht das alleinige Handbuch einer Zelle. Was zählt, sind auch nichtcodierende Sequenzen, chemische Modifikationen der DNA und der Histone sowie die Struktur des Chromatins. Und alles ist flexibel manipulierbar. »Wir müssen blind gewesen sein, dieses Universum epigenetischer Phänomene zu übersehen«, gesteht Bestor, »es zu erforschen ist überaus spannend.« ◀



W. Wayt Gibbs ist Redakteur bei Scientific American.

Epi-Mutationen – ein neuer Ansatz. Von Stefanie Reinberger in: Spektrum der Wissenschaft, Spezial Krebsmedizin II, S. 20, 2003

The epigenome: molecular hide and seek. Von Stephan Beck und Alexander Olek (Hg.). Wiley, 2003

The Callipyge locus: evidence for the interaction of reciprocally imprinted genes. Von Michael Georges et al. in: Trends in Genetics, Bd. 19, Nr. 5, S. 248, Mai 2003

Controlling the double helix. Von Gary Felsenfeld und Mark Groudine in: Nature, Bd. 421, S. 448, 23. Januar 2003

Weblinks zu diesem Thema finden Sie bei www.spektrum.de unter »Inhaltsverzeichnis«.