

Gene anschalten auf Umwegen

Um stillgelegte Gene wieder anzuschalten, muss die Zelle bestimmte Abschalt-Marker, so genannte Methylgruppen von der DNA entfernen. Wissenschaftler um Frank Lyko und Achim Breiling vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg haben nachgewiesen, dass dies offenbar über einen Zwischenschritt und mit Hilfe eines Enzyms geschieht, das auch bei der Entstehung von Blutkrebs eine Rolle spielt. Ihre Ergebnisse haben die Forscher jetzt in „Nature Communications“ veröffentlicht.

Entwickelt sich eine Stammzelle zu einem bestimmten Zelltyp, werden nach einer festgelegten Reihenfolge Gene an- und wieder abgeschaltet. Dies gelingt durch epigenetische Programmierungen. Als Programmiersprache verwendet die Zelle häufig chemische Markierungen, so genannte Methylgruppen. An die DNA anheftet legen sie die betreffenden Gene still. Um die stillgelegten Gene wieder anzuschalten, müssen die Methylgruppen entfernt werden.

„Im Labor können wir die Stammzellen mit Retinolsäure künstlich dazu bringen, sich zu differenzieren“, erklärt Achim Breiling. „Uns hat interessiert, wie sich dabei die chemischen Marker verändern.“ Die Wissenschaftler untersuchten diese Vorgänge an einer ganz bestimmten Gruppe von Genen, dem Hoxa-Gencluster. In einer undifferenzierten Stammzelle ist die Gengruppe stummgeschaltet; beginnt die Zelle jedoch, sich in eine bestimmte Richtung zu entwickeln, etwa in eine Nerven- oder Blutzelle, werden die Gene häufig in der Reihenfolge aktiviert, in der sie im Erbgut der Zellen angeordnet sind: eines nach dem anderen, von vorne nach hinten.

Die Wissenschaftler stellten fest, dass die Retinolsäure wie erwartet die Hoxa-Gene ihrer Reihenfolge nach aktivierte. Gleichzeitig verschwanden die Methylgruppen auf der DNA und es fanden sich vermehrt Hydroxy-Methylgruppen. Im weiteren Verlauf wurden im aktiven Teil des Genclusters alle Methylgruppen durch Hydroxy-Methylgruppen ersetzt.

„Wahrscheinlich wird die Methylgruppe nicht direkt entfernt, sondern zunächst in Hydroxymethyl umgewandelt, sozusagen als Zwischenschritt zu einem aktiven Gen“, erklärt Frank Lyko. Verantwortlich für diesen Zwischenschritt sind die Tet-Enzyme. Sie übertragen die Hydroxyl-Gruppe. Besonders Tet2 scheint eine wichtige Rolle zu spielen: nach der Zugabe von Retinolsäure steigt die Menge an Tet2 signifikant an. Frank Lyko erklärt: „Damit hat sich uns die Frage gestellt, was passiert wenn Tet2 in den Zellen nicht mehr vorhanden ist: Beeinflusst das die Differenzierung?“

Und tatsächlich: Schalteten die Wissenschaftler das Enzym in den Stammzellen aus, war die Aktivierung der Hoxa-Gene durch Retinolsäure gestört. „Das Ausschalten von Tet2 scheint die Differenzierung der Stammzellen zu verzögern“, erläutert Achim Breiling.

Die Ergebnisse könnten auch für die Krebsforschung interessant sein: So weisen Patienten mit einer bestimmten Form von Blutkrebs, der Myeloiden Leukämie, häufig Mutationen im Tet2-Gen auf. Bei ihnen können sich die Blutstammzellen nicht zu weißen Blutkörperchen entwickeln, die Vorläuferzellen vermehren sich stark, Blutkrebs entsteht. „Unsere Ergebnisse können den Zusammenhang der Mutation im Tet2-Gen mit der Entstehung von Krebs erklären“, so Frank Lyko. „Möglicherweise birgt dies auch neue Ideen für die Therapie.“

Michael T. Bocker, Francesca Tuorto, Günter Raddatz, Tanja Musch, Feng-Chun Yang, Mingjiang Xu, Frank Lyko und Achim Breiling: Hydroxylation of 5-methylcytosine by TET2 maintains the active state of the mammalian *HoxA* cluster. Nature Communications 2012
DOI: 10.1038/ncomms1826

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist mit mehr als 2.500 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland. Über 1000 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erforschen im DKFZ, wie Krebs entsteht, erfassen Krebsrisikofaktoren und suchen nach neuen Strategien, die verhindern, dass Menschen an Krebs erkranken. Sie entwickeln neue Ansätze, mit denen Tumoren präziser diagnostiziert und Krebspatienten erfolgreicher behandelt werden können. Gemeinsam mit dem Universitätsklinikum Heidelberg hat das DKFZ das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg eingerichtet, in dem vielversprechende Ansätze aus der Krebsforschung in die Klinik übertragen werden. Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Krebsinformationsdienstes (KID) klären Betroffene, Angehörige und interessierte Bürger über die Volkskrankheit Krebs auf. Das Zentrum wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft deutscher Forschungszentren.

Diese Pressemitteilung ist abrufbar unter www.dkfz.de/pressemitteilungen

Dr. Stefanie Seltmann
Leiterin Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
D-69120 Heidelberg
T: +49 6221 42 2854
F: +49 6221 42 2968
presse@dkfz.de