

**MEDIZIN****Epigenetik****Krebs ohne Mutationen***von Christina Hohmann, Heidelberg*

**Bislang galten Mutationen als Auslöser von Krebs. Doch aktuelle Untersuchungen zeigen, dass nicht immer die Basenabfolge verändert sein muss, wenn wichtige Gene wie Tumorsuppressorgene ausfallen. Auch so genannte epigenetische Veränderungen können zur Krebsentstehung beitragen.**

**ANZEIGE**

Alle Zellen eines Körpers besitzen exakt dieselbe Erbinformation. Dennoch unterscheiden sich zum Beispiel Muskel- und Nervenzellen in Bau und Funktion deutlich voneinander. Diese Unterschiede gehen nicht auf Unterschiede in der Basenabfolge zurück, sondern darauf, dass in verschiedenen Zellen verschiedene Gene aktiv sind. »Epigenetische Faktoren bestimmen, wie die Erbinformation interpretiert wird«, erklärte Dr. Frank Lyko vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg auf einer Veranstaltung des Zentrums.

In embryonalen Stammzellen sind noch alle Gene aktiv. Im Laufe der Differenzierung werden bestimmte Gene durch chemische Modifikationen abgeschaltet, so dass in jeder Zelle schließlich nur noch ein bestimmtes gewebetypisches Set an Genen abgelesen wird. Dieses Stilllegen erfolgt über epigenetische Mechanismen. Einer davon ist der Verpackungsgrad des Chromatins. Ist das Erbgut an einzelnen Regionen zu dicht gepackt, können die darin versteckten Gene nicht abgelesen werden.

Ein weiterer Mechanismus ist die Methylierung der DNA. Hierbei werden Methylgruppen an Cytosin-Basen in der Promoter-Region eines Gens gekoppelt, in der die Transkription beginnt. Ist die Promoter-Region methyliert, ist das Gen in der Regel inaktiv.

Dass Zellen Gene, die nicht benötigt werden, abschalten, ist ein ganz normaler und wichtiger Prozess. Manchmal treten aber Fehler auf, und essenzielle Gene werden inaktiviert. Wenn Kontrollgene, die das Wachstum und die Zellteilung regulieren, ausfallen, kann dies zur Krebsentstehung beitragen. Bisher ging man davon aus, dass diese Kontrollgene in Krebszellen entweder durch Mutationen funktionslos wurden oder durch Deletionen verloren gingen. Die Forschung der letzten Jahre zeigt aber immer mehr, dass epigenetische Mutationen für die Krebsentstehung eine bedeutende Rolle spielen. »Ob die Gene durch Mutationen defekt oder durch Hypermethylierung stillgelegt sind - die Konsequenz für die Zelle ist dieselbe«, sagte Lyko.

Forscher haben mittlerweile eine ganze Liste von Genen identifiziert, die zur Krebsentstehung führen, wenn sie hypermethyliert vorliegen. Dazu gehören neben den Tumorsuppressor-Genen, auch solche, die an der DNA-Reparatur, Zellintegration, Differenzierung, Teilung sowie an der Apoptose beteiligt sind. So ist zum Beispiel von vielen epithelialen Tumoren und Lymphomen das Tumorsuppressor-Gen p16INK4a versehentlich stillgelegt.

**Erste therapeutische Ansätze**

Obwohl die Forschung auf dem Gebiet der epigenetischen Mutationen und ihre Bedeutung für die Tumorbildung noch in den Kinderschuhen steckt, gibt es bereits erste therapeutische

Ansätze, die diese neuen Erkenntnisse nutzen. Eine Möglichkeit ist, die Hypermethylierung der Kontrollgene zu verhindern, indem die für die Übertragung der Methylgruppen zuständigen Enzyme, die DNA-Methyltransferasen, gehemmt werden. Ein Wirkstoff, der diese Enzyme inhibiert, ist in den Vereinigten Staaten bereits seit Mai 2004 als Orphan Drug zugelassen.

Azacytidin (Vidaza®) ist die erste Therapieoption in der Behandlung des Myelodysplastischen Syndroms (MDS), bei dem hämatopoetische Stammzellen entartet sind. Der Wirkstoff inhibiert die Methylierung der DNA und bewirkt somit, dass sich Wachstum und Differenzierung der Knochenmarkszellen normalisieren. In einer randomisierten placebokontrollierten Studie mit 191 MDS-Patienten besserte sich bei 60 Prozent der Probanden aus der Verumgruppe das Blutbild deutlich. Die Patienten sprachen partiell oder sogar komplett an. In Europa laufen derzeit Studien, die den Effekt von Azacytidin mit herkömmlichen Therapien vergleichen.

### Universelles Konzept

Ein Vorteil von epigenetischen Mutationen sei, dass nicht alle betroffenen Zellen entfernt werden müssten, erklärte Lyko. Mit Hilfe der Methyltransferase-Inhibitoren ließen sich die Veränderungen rückgängig machen. Bei genetischen Mutationen sei dies nicht der Fall. Hier müssten alle entarteten Zellen durch Operation, Bestrahlung oder Chemotherapie beseitigt werden.

Da Hypermethylierungen bei allen Tumorentitäten zu beobachten sind, könnte die Hemmung der Methylierung theoretisch ein universeller Ansatz zur Behandlung vieler Krebsarten sein, sagte Lyko. Seine Arbeitsgruppe sowie viele andere Forscherteams weltweit suchen derzeit nach weiteren spezifischen Methyltransferase-Inhibitoren, die die schützenden Gene wieder reaktivieren.

Die Inhibitoren aktivieren neben den Kontrollgenen auch andere, absichtlich stillgelegte Gene. Dies habe aber keinen nachteiligen Effekt für die Zelle, sagte Lyko. Dennoch sei es wünschenswert, Tumorsuppressor-Gene gezielt zu demethylieren. Bis solche Substanzen auf den Markt kommen werden aber noch einige Jahre vergehen.

- [Weitere Themen im Ressort Medizin...](#)

Beitrag erschienen in Ausgabe 10/2006

## Das könnte Sie auch interessieren

### **PZ** Krebstherapie: Das Epigenom als Target

Von Christina Hohmann-Jeddi, Heidelberg / Die meisten Tumoren weisen neben Mutationen auch epigenetische Veränderungen auf, die zur Pathogenese ...

### **PZ** Tumordiagnostik: Der epigenetische Fingerabdruck

Von Christina Hohmann-Jeddi, Heidelberg / Von Tumor-Gewebeproben kann inzwischen nicht nur das Genom, sondern auch das Epigenom bestimmt werden. Dies ...

### **PZ** Tumorgenome: Der Fingerabdruck des Tabakrauchs

Von Christina Hohmann-Jeddi / Durch Rauchen ausgelöste Tumoren weisen charakteristische Mutationsmuster auf. Das ergab eine groß angelegte genetische ...

### **pta** Epigenetik: Einfluss auf das Erbgut

Von Inka Stonjek / Die Epigenetik zeigt: Ein Mensch ist die Summe seiner Gene und dem, was äußere Einflüsse wie Umwelt oder Ernährung daraus machen. ...

## Kommentare

Anmelden

### Diskutieren Sie über diesen Artikel!

#### Für alle:

Jeder kann mitmachen. Nur die öffentlichen Kommentare werden angezeigt.

#### Für Apotheker:

Diese Kommentar-Funktion ist nur für die Fachöffentlichkeit bestimmt. Zum Anmelden benötigen Sie die bekannten AMK-Zugangsdaten oder ein DocCheck-Passwort für Pharmazeuten.

Sie sind **nicht angemeldet** und können nur die öffentlichen Kommentare sehen.

Bisher wurde noch kein Kommentar erstellt. ( 0  / 0  )

Neuer Kommentar

© 2017 Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH  
Seiten-ID: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=853>