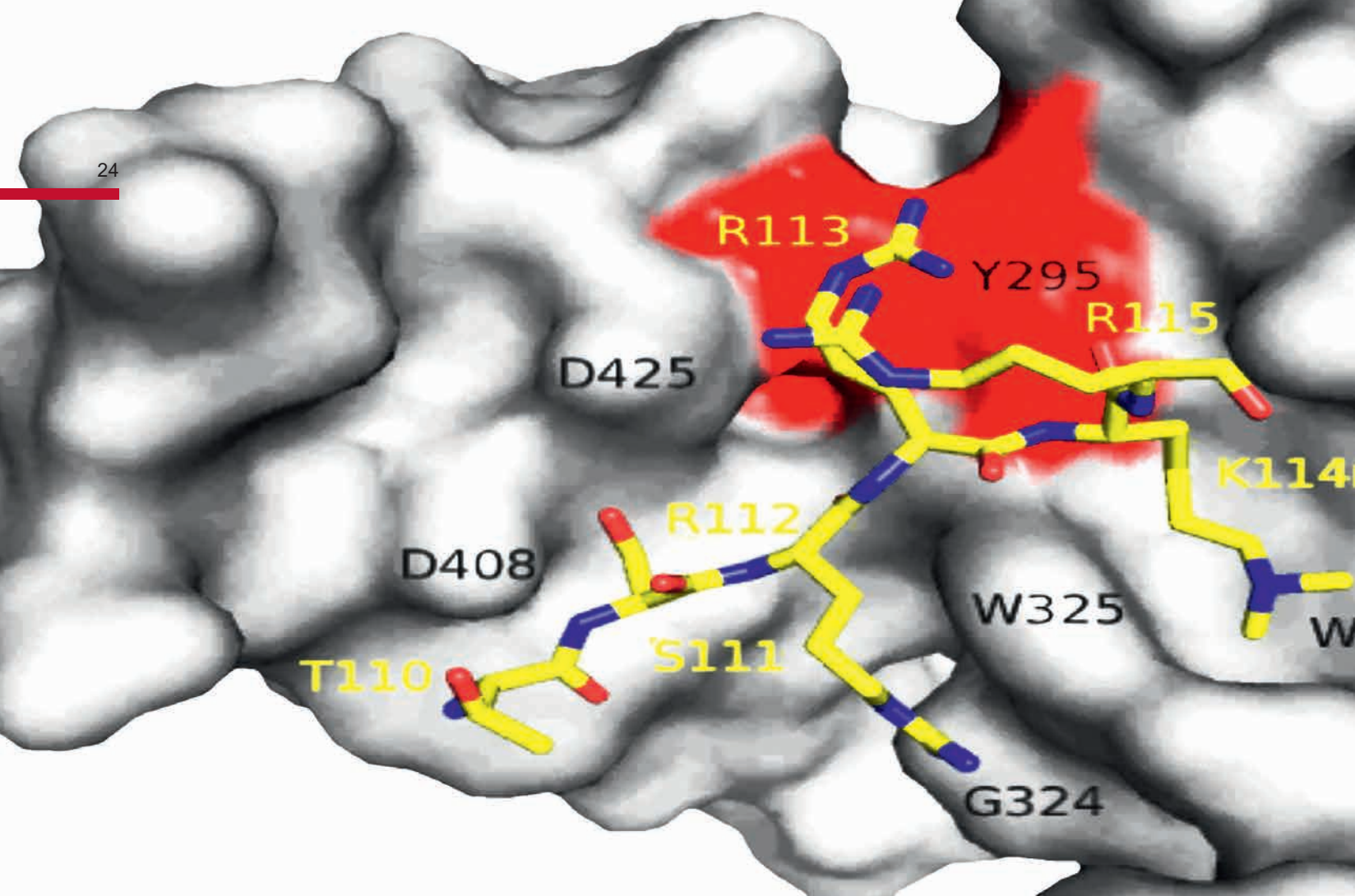




Die Forschung am Hemmstoff der Demethylase, ein für die Ausdifferenzierung von Stammzellen wichtiges Enzym, konnte bereits in eine klinische Studie übergeleitet werden.

Foto: AG Schüle

Von der Laborbank zum Krankenbett

Dem Sonderforschungsbereich für Medizinische Epigenetik gelingt es, Grundlagenforschung und klinische Anwendung zu verbinden





Es war die große Hoffnung der Medizin: Anfang der 2000er Jahre gelang es, das menschliche Erbgut komplett zu entziffern. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler versprachen sich bessere Behandlungsmethoden etwa für Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Krebs. Doch bald darauf folgte die Ernüchterung. Es zeigte sich nämlich, dass die Gene, die in der Basenabfolge der DNA gespeichert sind, keineswegs alle Informationen beinhalten, die nötig wären, um die menschliche Biologie sowie viele schwerwiegende Erkrankungen zu verstehen. Den Forschenden wurde klar: Eine mindestens ebenso wichtige Rolle spielt die Regulation der einzelnen Gene.

„Es ist immer die Gruppe, die gewinnt“

Mit diesen Kontrollmechanismen der Gene beschäftigt sich das noch junge Forschungsfeld der Epigenetik. An der Schnittstelle von Epigenetik und klinischer Forschung hat sich der Sonderforschungsbereich (SFB) „Medizinische Epigenetik“ in Freiburg etabliert. Seit 2012 bringt er Forscherinnen und Forscher des Universitätsklinikums Freiburg, der Albert-Ludwigs-Universität und des Max-Planck-Instituts (MPI) für Immunbiologie und Epigenetik zusammen, um neue therapeutische und diagnostische Konzepte auf dem Gebiet der Epigenetik zu identifizieren.

Chromatin spielt entscheidende Rolle

Im Fokus der Forschung steht die Verpackung der DNA: In den Zellen ist die DNA, auf der sich die Gene befinden, um Histon-Proteine gewickelt. DNA und Histone zusammen bilden das Chromatin, das die Erbsubstanz 20.000-fach komprimiert, sodass diese in den winzigen Zellkernen Platz findet. Zudem spielt das Chromatin eine entscheidende Rolle bei der Genregulation. Von der jeweiligen Verpackungsdichte und dem Zusammenspiel mit Enzymen, die zum Beispiel Acetyl- oder Methylgruppen anfügen oder entfernen können, hängt es ab, ob bestimmte

Gene in der Zelle aktiviert werden oder nicht. Damit ist auch zu erklären, warum die über 200 verschiedenen Zelltypen des menschlichen Körpers bei nahezu identischer DNA-Sequenz in Form und Funktion sehr unterschiedlich sind. Auch während der Entwicklung von Stammzellen zu fertigen Nerven- oder Leberzellen müssen die epigenetischen Mechanismen der Genregulation funktionieren: „Wird der komplexe Vorgang gestört, entsteht eine pathologische Situation“, erklärt Prof. Dr. Roland Schüle, Sprecher des SFB und Leiter des Zentrums für Klinische Forschung des Universitätsklinikums.

Konzept der Nachwuchsförderung

Die Suche nach Wegen, die Ergebnisse epigenetischer Grundlagenforschung in die klinische Umsetzung zu bringen, begann für die Freiburger Wissenschaftler damit, einen Antrag für die Förderung eines SFB durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft zu entwerfen: „Das war vor mehr als sieben Jahren. Es war unheimlich viel Arbeit, die sich alle geteilt haben“, erinnert sich Schüle. Nicht nur das Forschungsvorhaben selbst musste in diesem Antrag vorgestellt werden, sondern auch ein Konzept zur Förderung von Nachwuchsforscherinnen und -forscher in einem eigenen Graduiertenkolleg in Zusammenarbeit mit der Spemann Graduiertenschule der Albert-Ludwigs-Universität. Nach der Bewilligung des SFB konnte das Team, bestehend aus 19 so genannten Principal Investigators, 2012 mit der Arbeit an 21 Forschungsprojekten beginnen.

Dass ein solcher Erfolg nie das Werk eines Einzelnen ist, ist Schüle wichtig zu betonen: „Es ist immer die Gruppe, die gewinnt.“ Insgesamt läuft die Förderung über zwölf Jahre. Die Projekte präsentieren sich in vier Gruppen: Schwerpunkt der ersten Gruppe ist die Grundlagenforschung, deren Ergebnisse die zweite Gruppe in Zellkulturen und Tiermodellen validiert. Anschließend transferiert die dritte Gruppe die Ergebnisse in die klinische Forschung. Die vierte Gruppe unterstützt die Projekte mit bioinformatischen Methoden und Kristallografie. Diese Struktur des SFB erlaubt

es, aus neuen Forschungserkenntnissen schnell Möglichkeiten medizinischer Anwendungen zu entwickeln – „from bench to bedside“, von der Laborbank zum Krankenbett, nennen das die Wissenschaftler. „Am Anfang steht immer die Grundlagenforschung, um zu verstehen, wie epigenetische modifizierende Mechanismen im Detail funktionieren“, betont Schüle. „Erst dann ist es möglich zu folgern, ob ein Zusammenhang mit einem bestimmten Krankheitsbild besteht.“

Für die Forschung von Dr. Asifa Akhtar, Direktorin am MPI für Immunbiologie und Epigenetik und Mitglied des SFB, hat sich genau dieses Vorgehen bewährt. Sie erforscht mit ihrem Team den epigenetischen Enzymkomplex MSL und ist dank ihrer Ergebnisse Ansprechpartnerin für andere Forschungseinrichtungen geworden: Medizinerinnen und Mediziner der Universität Dijon/Frankreich hatten festgestellt, dass Mutationen des Gens MSL3 neurologische Entwicklungsstörungen bei jugendlichen Patientinnen und Patienten verursachen. Um die konkreten Auswirkungen der Mutationen auf die Betroffenen besser zu verstehen, fragten sie bei der Freiburger Forscherin an. „Die Mutationen, die wir im MSL3-Gen der Patienten beobachten konnten, führen zu einer Fehlregulation der enzymatischen Aktivität des gesamten MSL-Komplexes“, erläutert Akhtar. Die beeinträchtigte Funktion dieses epigenetischen Regulators hat wiederum eine verminderte Anzahl epigenetischer Acetylierungen zur Folge. Das bedeutet, dass biologisch relevante Gene, einschließlich wichtiger Entwicklungsregulatoren, weniger aktiv sind und dadurch zum Krankheitszustand der Patienten mit MSL3-Syndrom beitragen.

Einige Erkrankte stellten Zellmaterial für weitere Analysen zur Verfügung, sodass die Forscher epigenetische Wirkstoffe testen

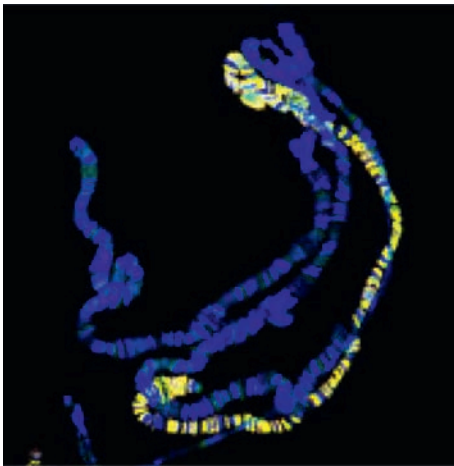
konnten, die die Acetylierungsmarkierungen in den Zellen erhöhen. „Unsere Ergebnisse waren erstaunlich. Wir haben den MSL3-Syndromzellen so genannte Histon-Deacetylase-Inhibitoren, also Medikamente aus der Krebsforschung, verabreicht und eine klare Verbesserung bei den behandelten Zellen festgestellt – auf molekularer und auf zellulärer Ebene“, sagt die Freiburger Epigenetikerin. Obwohl der Therapieansatz zunächst nur in der Zellkultur getestet wurde, stellt er einen wichtigen Ausgangspunkt für die Erforschung neuer Behandlungsmöglichkeiten dar: „Hier zeigt sich, dass durch Grundlagenforschung, die die Zusammenhänge aufgeklärt hat, erstmals über einen vielversprechenden Ansatz zur Therapie nachgedacht werden kann. Dieser könnte perspektivisch einige der Symptome von MSL3-Patienten lindern.“

Fehlregulationen vorbeugen

Die enge Verzahnung von Grundlagenforschung und klinischer Anwendung ist auch für Schüle wichtig und bereichernd. Seine Forschungsgruppe konzentriert sich auf einen Hemmstoff der Demethylase, ein Methylgruppen ablösendes Enzym, das für die korrekte Ausdifferenzierung von Stammzellen eine wichtige Rolle spielt. Entfernt das Enzym zu viele Methylgruppen vom Chromatin, folgt eine Fehlregulation. Im Tiermodell, so konnten Wissenschaftler nachweisen, führt diese Fehlregulation zu Krebs. Der Arbeitsgruppe von Schüle gelang es zu beweisen, dass auch das Demethylase-Enzym durch ein Medikament, das bei der Bekämpfung von Leukämie eine große Rolle spielt, gehemmt werden kann. „Wir haben bereits seit zwei Jahren Patienten in einer klinischen Studie, um die richtige Dosierung zu finden“, erklärt Schüle. „Es ist nicht alltäglich, dass eine Umsetzung aus einem SFB heraus so schnell gelingt.“

„Am Anfang steht immer die Grundlagenforschung“

Um über ihre Arbeit zu informieren, tauschen sich die Arbeitsgruppen des SFB regelmäßig aus – sowohl untereinander als auch mit anderen Forschenden aus Einrichtungen weltweit. Für Schüle ist es wichtig, die Ergebnisse auch nach außen zu tragen, denn durch den SFB werde Freiburg als Zentrum der medizinischen Epigenetik wahrgenommen: „Für die Universität Freiburg ist er ein viel beachtetes Alleinstellungsmerkmal.“



Der MSL-Komplex reguliert die epigenetischen Acetylierungen. Im menschlichen Genom können Mutationen des Komplexes zu neurologischen Entwicklungsstörungen im Kindesalter führen.

Foto: MPI für Immunbiologie und Epigenetik



Prof. Dr. Roland Schüle studierte Biochemie an der Universität Tübingen und promovierte anschließend am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried. 1997 habilitierte er sich im Bereich Genetik und Molekularbiologie an der Universität Freiburg. Seit 1999 ist er am Universitätsklinikum Freiburg tätig, seit 2010 als Wissenschaftlicher Direktor und Leiter der Zentralen Klinischen Forschung sowie der Abteilung für Urologie. Zudem ist er Sprecher des Sonderforschungsbereichs für Medizinische Epigenetik. 2013 erhielt er einen Advanced Grant des Europäischen Forschungsrats.

Fotos: Jürgen Gocke



Dr. Asifa Akhtar promovierte nach vorangegangenem Biologiestudium 1997 am Imperial Cancer Research Fund, einem Krebsforschungszentrum, in London/England. Als Postdoktorandin arbeitete sie am Europäischen Laboratorium für Molekularbiologie in Heidelberg und an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Ab 2001 führte sie ihre eigene Forschungsgruppe am Europäischen Laboratorium für Molekularbiologie in Heidelberg. Seit 2009 forscht sie am Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik, zunächst als Gruppenleiterin, seit 2013 als dessen Direktorin.

Zum Weiterlesen

Tosic, M./Allen, A./Willmann, D./Lepper, C./Kim, J./Duteil, D./Schüle, R. (2018): Lsd1 regulates skeletal muscle regeneration and fate of satellite cells. In: Nature Communications 9, S. 366. DOI: 10.1038/s41467-017-02740-5

Basilicata, M./Bruehl, A./Semplicio, G./Valsecchi, C./Aktaş, T./Duffourd, Y./Rumpf, T./Morton, J./Bache, I./Szymanski, W. et al./Thevenon, J./Akhtar, A. (2018): De novo variations of MSL3 cause a X-linked syndrome marked by impaired histone H4 lysine 16 acetylation. In: Nature Genetics 50, S. 1442–1451. DOI: 10.1038/s41588-018-0220-y