

nutri-epigenetik

Serie Krebsforschung DKFZ



Krebsprävention und Ernährung

Welche Rolle spielt die Epigenetik?

Dr. Clarissa Gerhäuser

Epigenomik und Krebsrisikofaktoren, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

dkfz.

DEUTSCHES
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT

50 Jahre – Forschen für
ein Leben ohne Krebs

Entgiftung, Entzündungshemmung, Radikalfänger, Antioxidanzien, antihormonelle Wirkung, Zellwachstumshemmung, programmierter Zelltod – all das sind Begriffe, die in den letzten drei Jahrzehnten mit der Prävention von Krebs durch Arzneimittel oder Ernährungsfaktoren in Verbindung gebracht wurden. Seit ca. zehn Jahren ist ein neues Themengebiet in den Fokus gerückt: die Epigenetik.

Das Forschungsgebiet der Epigenetik beschäftigt sich mit vererbaren Einflüssen auf die Genexpression, die unabhängig von Änderungen in der DNA-Sequenz auftreten. Epigenetische Mechanismen spielen eine wesentliche Rolle bei der Embryonalentwicklung, der gewebespezifischen Expression von Genen oder der Gedächtnisleistung, um nur ein paar Beispiele zu nennen, und ermöglichen die Anpassung an Veränderungen in der Umwelt. Störungen dieser Prozesse tragen zur Alterung und Entstehung (chronischer) Erkrankungen bei, unter anderem auch zur Krebsentstehung. Im Wesentlichen sind es drei Mechanismen, die die Genexpression epigenetisch steuern (Abb. 1): Bei der Histonmodifizierung wird durch das Anheften kleiner chemischer Methyl- oder Acetylgruppen an Histone (Proteine im Zellkern, um die die DNA gewunden ist) die Verpackung der Erbsubstanz im Zellkern beeinflusst sowie reguliert, ob ein Gen gut oder schlecht abgelesen werden kann. Auch die DNA kann methyliert werden – tritt dies in normalerweise nicht methylierten Promoter-Kontroll-Regionen auf, wird die Expression des Gens abgeschaltet. Nicht kodierende (micro) RNAs, von denen in den letzten Jahren über 2.500 identifiziert wurden, regulieren jeweils vermutlich mehrere hundert Gene und haben eine eher modulierende Funktion. Sie beeinflussen die Translation von Messenger-RNA (mRNA) in Proteine, weil sie entweder die mRNA-Stabilität beeinflussen oder durch Bindung an 3'-untranslatierte Regionen der mRNAs die Proteinsynthese blockieren.

Naturstoffe schalten Gene an

Der erste bahnbrechende Hinweis, demzufolge Naturstoffe und Ernährungsfaktoren einen Einfluss auf epigenetische Mechanismen haben können, kam im Jahr 2003 aus den USA. Forscher der Rutgers Universität beschrieben, dass ein Inhaltsstoff aus Grünem Tee DNA-Methyltransferasen (DNMTs) hemmt und damit das Abschalten von Tumor-Suppressorgenen im Laborversuch verhindern konnte. DNMTs sind die Proteine, die die chemischen Schalter an die DNA heften und dadurch für Transkriptionsfaktoren weniger gut zugänglich machen. Diesem ersten Bericht folgte eine Vielzahl weiterer Studien, in denen über die methylierungshemmende Wirkung von Naturstoffen berichtet wurden, unter anderem von Polyphenolen aus Apfelsaft, Kaffee, Sojabohnen und Curry, Selen, schwefelhaltigen Inhaltsstoffen aus Zwiebeln, Knoblauch und Kohlgemüsen, sowie Vitaminen (Abb. 2). In Zellkulturexperimenten konnte gezeigt werden, dass die Nahrungsinhaltsstoffe Promotermethylierung verhinderten und damit eine Vielzahl von Genen wieder angeschaltet werden konnten, die während der Krebsentstehung stillgelegt werden. Diese Gene spielen eine wichtige Rolle in Entgiftungsprozessen, in der DNA-Reparatur und in Zelldifferenzierungsprozessen und beeinflussen das unkontrollierte Zellwachstum über die Regulation des Zellzyklus und der Induktion von Apoptose. Aus heutiger Sicht muss man allerdings einräumen, dass vermutlich aufgrund der verwendeten Methoden zum Nachweis der Methylierungsveränderungen das Hemmpotenzial einiger Substanzen überschätzt wurde

High Speed mit Western Froxx

Bis zu 80%
Zeitersparnis

Die neue High Speed-Lösung für Western blotting

- Zeitersparnis bis zu 80%
- Anti-mouse HRP
- Einfach zu Handhaben
- Kein Hintergrund
- Blockierung, Bindung des Primär- und Sekundärantikörpers erfolgen gleichzeitig

Holen Sie sich Ihr Test-Kit
www.BioFroxx.com



BIOFROXX
Solutions for Science

BioFroxx GmbH

Werner-von-Siemens-Str. 2 Tel. +49 (6157) 989 50-00
D-64319 Pfungstadt Fax +49 (6157) 989 50-01

Vetriebspartner von

HIMEDIA

www.himedialabs.com

BI
Biological Industries
Cultures of Excellence
www.bioind.com

nutri-epigenetik

Serie Krebsforschung DKFZ

und die Ergebnisse früher Untersuchungen mit heutigen quantitativen Methoden zum Teil nicht reproduziert werden können. Außerdem waren die meisten Studien reine Laborversuche und so konzipiert, dass nur einige wenige DNA-Regionen analysiert wurden, sodass ein genomweiter Überblick zum Einfluss der Substanzen auf die DNA-Methylierung fehlt.

Informationen zum Einfluss von Ernährungsfaktoren auf das Methylierungsmuster im Tiermodell oder in humanen Pilotstudien gibt

es nur wenige. Eine Ausnahme bilden die Untersuchungen von Gary Stoner von der Ohio State University (USA), der seit über 20 Jahren die krebshemmende Wirkung von Schwarzen Himbeeren (*Rubus occidentalis*) untersucht, einer vor allem in den USA verbreiteten und beliebten Himbeersorte. In einer Studie mit Darmkrebspatienten, die täglich für bis zu neun Wochen 45g gefriergetrocknete Schwarze Himbeeren aßen, wurden stillgelegte Inhibitorproteine des Wnt-Signalwegs, der häufig während

der Darmkrebsentstehung gestört und dauerhaft aktiviert ist, wieder angeschaltet und damit das Zellwachstum verlangsamt. Diese Befunde konnten in Nagern Modellen für genetisch oder chemisch induzierte ulzerative Colitis bestätigt werden. Die Wirkung wurde den Anthozyanfarbstoffen zugeschrieben, die auch in anderen blauen und roten Früchten wie Blaubeeren, Kirschen oder Trauben vorkommen.

Gebremste Entzündungsreaktionen

Im Jahr 2004 zeigten Forscher vom Linus Pauling Institut in Oregon (USA) zum ersten Mal, dass ein Stoffwechselprodukt des Brokkoliinhaltsstoffes Sulforaphan die Aktivität von Histon-Deacetylasen hemmt. Diese Proteine sind dafür verantwortlich, Acetylgruppen von Histonen zu entfernen. Dadurch konnten wichtige Proteine, die den Zellzyklus und den programmierten Zelltod steuern, reaktiviert und das Wachstum von Krebszellen im Reagenzglas, aber auch in Tumormodellen in Nagern unterdrückt werden. Ähnlich wie Sulforaphan wirken auch Knoblauchinhaltsstoffe und die kurzkettige Fettsäure Butyrat, die im Darm in hohen Konzentrationen durch die bakterielle Fermentation von Ballaststoffen entsteht. Andererseits hemmt eine Reihe von Substanzen – u.a. Curcumin aus Curry, Anacardsäure aus Cashewkernen, Delphinidin aus Granatapfel und Catechine aus Grünem Tee – die Histon-Acetyltransferase P300. P300 ist ein Enzym, das Acetylgruppen auf Histone, aber auch auf Nicht-Histonproteine wie das Tumorsuppressorprotein P53, den Androgen-Rezeptor oder den Transkriptionsfaktor NF- κ B überträgt. Dadurch konnte das hormonvermittelte Wachstum z.B. von Prostatakrebszellen und Entzündungsreaktionen gebremst werden.

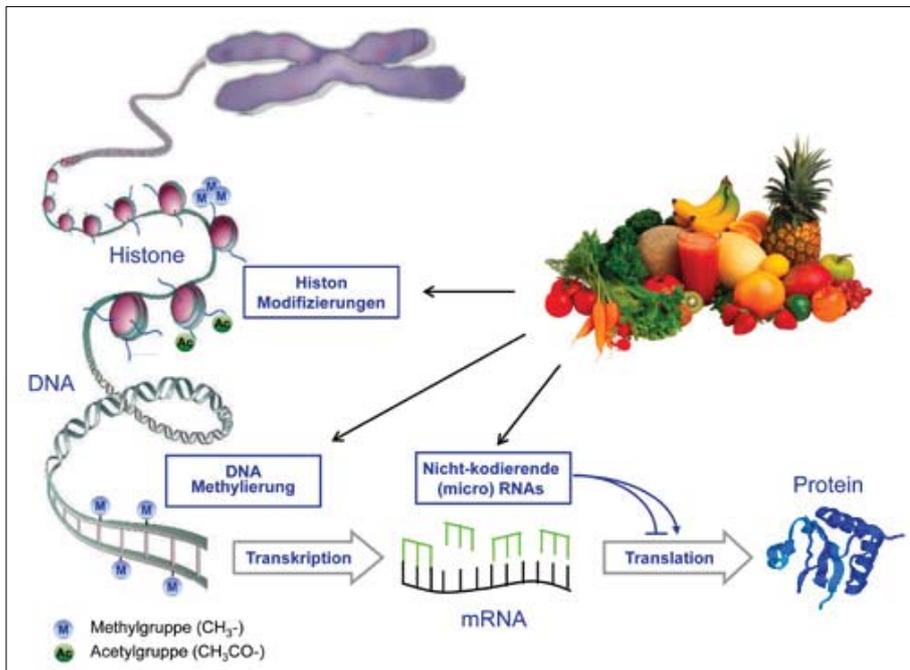


Abb. 1 Überblick über die Regulation der Genexpression durch epigenetische Mechanismen. Histon-Modifizierungen, DNA-Methylierung und nicht kodierende (micro) RNAs stellen Angriffspunkte für Naturstoffe aus der Ernährung dar.

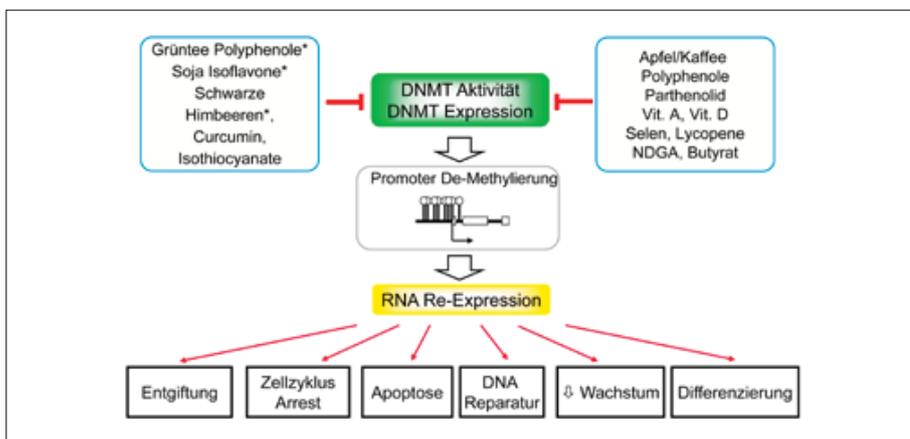


Abb. 2 Hemmung von krebsassoziiertem DNA-Methylierung. Inhaltsstoffe aus Nahrungsbestandteilen, Vitamine und Spurenelemente wie Selen hemmen in Zellkulturexperimenten die Aktivität oder Expression von DNA-Methyltransferasen. Dadurch werden stillgelegte Gene mit wichtigen Funktionen in zellulären Prozessen wie der Entgiftung, Zellwachstumskontrolle oder DNA-Reparatur reaktiviert und tragen zur Krebsprävention bei.

miRNAs als Biomarker

microRNAs (miRNAs), kleine, nicht kodierende RNA-Moleküle, beeinflussen die Stabilität oder Ablesbarkeit der Boten-mRNA und regulieren damit die Translation in Proteine. Da sie sehr stabil sind und in Blut oder Urin nachgewiesen werden können, wird daneben auch ihre Eignung als Biomarker für das Entstehen oder den Verlauf von Erkrankungen untersucht. Manche miRNAs werden während der Krebsentstehung in Tumoren verstärkt exprimiert. Diese OncomiRs, zum Beispiel miR21, hemmen Tumorsuppressorgene, fördern das Tumorstadium und hemmen die Apoptose. Andererseits werden häufig Tumorsuppressor-miRNAs wie let7 oder miR200 während der Krebsentstehung abge-

nutri-epigenetik

Serie Krebsforschung DKFZ



Clarissa Gerhäuser, Jg. 1964, studierte Pharmazie an der Universität Würzburg und promovierte (summa cum laude) 1993 in Pharmazeutischer Biologie an der LMU München. Im Anschluss absolvierte sie ein Postdoktorat im Bereich Chemoprävention von Krebs an der University of Illinois, Chicago, USA, bei Prof. J.M. Pezzuto, das mit einem Feodor Lynen-Forschungsstipendium der Humboldt-Stiftung gefördert wurde, und war Visiting Research Assistant Professor. Seit 1996 leitet sie die Arbeitsgruppe Chemoprävention in der Abteilung Epigenomik und Krebsrisikofaktoren am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg. Der Forschungsschwerpunkt von Dr. Gerhäuser liegt in der Identifizierung von neuen Pflanzen- oder Nahrungsinhaltsstoffen und ihren synthetischen Analoga, die über chemopräventives Potenzial verfügen, dem Nachweis ihrer chemo-

präventiven Wirksamkeit sowie der Aufklärung der zu Grunde liegenden molekularen Mechanismen, seit 2007 mit Fokus auf epigenetischen Fragestellungen. 2003 wurde sie mit dem European Association of Cancer Research (EACR) Young Cancer Researcher Award Highly Commended und dem Phoenix Pharmacy Scientific Research Prize Pharmaceutical Biology ausgezeichnet. Clarissa Gerhäuser ist Autorin von mehr als 90 wissenschaftlichen Artikeln und Buchkapiteln zu chemopräventiven Substanzen und hält vier Patente. Sie arbeitet in mehreren Fachredaktionen und Beratergremien mit und ist Mitherausgeberin eines knapp 800-seitigen Fachbuchs zum Thema „Chemoprevention of Cancer and DNA damage by dietary factors“ (Wiley Press, 2009).

