

Nr. 14

20. März 2017 (Koh)

Erbgutmarkierung sagt Sterblichkeit voraus

Methylmarkierungen am Erbgut regulieren die Aktivität unserer Gene und haben damit großen Einfluss auf Gesundheit und Krankheit. Wissenschaftler vom Deutschen Krebsforschungszentrum und vom Krebsregister des Saarlands zeigten nun: Ein abweichender Methylierungsstatus an nur zehn bestimmten Positionen des Erbguts kann eine um bis zu siebenfach erhöhte Sterblichkeit anzeigen. Besonders ungünstigen Einfluss auf den Methylierungsstatus hat das Rauchen.

Verschiedene chemische Modifikationen am Erbgut entscheiden darüber, welche Gene abgelesen oder aber stillgelegt werden. Unter diesen steuernden, „epigenetischen“ Faktoren spielen Methylmarkierungen der DNA eine wichtige Rolle. Lebensstil und Umweltfaktoren beeinflussen die Methylierung des Erbguts. Für den Methylierungsstatus einzelner Positionen des Erbguts sind Zusammenhänge mit Krebs und anderen Krankheiten bereits gut belegt.

Unabhängig von der Betrachtung einzelner Krankheiten: Was sagt der Methylierungsstatus des Erbguts über die Gesundheit eines Menschen, über seine Anfälligkeit für Erkrankungen, kurz: über sein Sterblichkeitsrisiko aus? Das untersuchten nun Wissenschaftler um Hermann Brenner vom Deutschen Krebsforschungszentrum gemeinsam mit ihren Kooperationspartnern vom Krebsregister des Saarlands und vom Helmholtz-Zentrum München.

Die Forscher führten ihre aktuelle Untersuchung an insgesamt 1900 Teilnehmern der ESTHER- und der KORA-Studie durch*. Basis der Untersuchung war DNA aus Blutzellen: Die durchweg älteren Probanden hatten bei Studieneintritt Blutproben abgegeben. Dies lag mittlerweile bis zu 14 Jahre zurück und zahlreiche Studienteilnehmer waren inzwischen verstorben.

Methylgruppen werden nur an eine bestimmte Kombination von DNA-Bausteinen angeheftet (CpG). Die Forscher analysierten für fast 500.000 dieser Positionen, ob der Grad ihrer Methylierung einen statistischen Zusammenhang mit dem Überleben aufwies. Nach strengster statistischer Prüfung blieben am Ende 58 CpGs übrig, deren Methylierungsstatus stark mit der Sterblichkeit korrelierte.

Rauchen hinterlässt die stärksten epigenetischen Spuren

Diese 58 CpGs befanden sich alle in Erbgutregionen, deren Bezug zu verschiedenen Krankheiten gut dokumentiert ist. Interessanterweise stimmten 22 der 58 CpGs mit Methylierungspositionen überein, die Brenner und Kollegen kürzlich bei einer Untersuchung der epigenetischen Auswirkungen des Rauchens gefunden hatten**. Damit scheint unter allen Gesundheitsrisikofaktoren das Rauchen die stärksten Spuren im Erbgut zu hinterlassen.

„Erfreulicherweise ist der Grad der DNA-Methylierung nicht in Stein gemeißelt, sondern – im Gegensatz zu Mutationen der DNA-Bausteine – reversibel“, sagt dazu Hermann Brenner.

„Das bedeutet zum Beispiel, dass sich nach einem Rauchstopp ein ungünstiger Methylierungsstatus wieder ändern und das Sterblichkeitsrisiko wieder deutlich sinken kann.“

Nur zehn Erbgutpositionen bilden epigenetisches Risikoprofil

Unter den 58 CpGs wählten die Wissenschaftler diejenigen zehn aus, die am stärksten mit der Sterblichkeit korrelierten. Allein anhand dieses epigenetischen Risikoprofils ließ sich die Gesamtsterblichkeit (Krebs, Herz-Kreislaufkrankungen und andere) voraussagen: Studienteilnehmer, die an fünf oder mehr dieser Positionen den „ungünstigen“ Methylierungsstatus aufwiesen, hatten ein siebenfach höheres Risiko, innerhalb des Beobachtungszeitraums von bis zu 14 Jahren zu versterben, als Probanden, deren Methylierung an diesen Positionen unauffällig war.

Die DNA-Methylierung zeigte einen weit stärkeren Zusammenhang mit dem Überleben als alle bislang untersuchten Veränderungen einzelner DNA-Bausteine (SNPs, single nucleotide polymorphisms). Das epigenetische Risikoprofil erwies sich damit als ein genauere Indikator für die Lebensspanne als alle bislang ermittelten genetischen Risikoprofile, die auf Veränderungen der DNA-Bausteine beruhen.

„Wir waren überrascht, dass der Methylierungsstatus von nur zehn Positionen unseres Erbguts so stark mit der Gesamt-Sterblichkeit korreliert“, kommentiert Hermann Brenner sein aktuelles Ergebnis. „Noch stärkere Zusammenhänge fanden wir mit der Sterblichkeit an Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Wichtig ist es nun herauszufinden, mit welchen Präventionsmaßnahmen man das Methylierungsprofil und die Sterblichkeit am effektivsten günstig beeinflussen kann.“

Yan Zhang, Rory Wilson, Jonathan Heiss, Lutz P Breitling, Kai-Uwe Saum, Ben Schöttker, Bernd Holleccek, Melanie Waldenberger, Annette Peters, Hermann Brenner: DNA methylation signatures in peripheral blood strongly predict all-cause mortality. *Nature Communications* 2017, DOI: 10.1038/ncomms14617

* ESTHER: Epidemiologische Studie zu Chancen der Verhütung, Früherkennung und optimierten Therapie chronischer Erkrankungen in der älteren Bevölkerung
KORA: Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg

** Gao, X., Jia, M., Zhang, Y., Breitling, L. P. & Brenner, H. DNA methylation changes of whole blood cells in response to active smoking exposure in adults: a systematic review of DNA methylation studies. *Clin Epigenetics*. 7, 113 (2015).

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist mit mehr als 3.000 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 Methoden, mit denen Tumoren präziser diagnostiziert und Krebspatienten erfolgreicher behandelt werden können. Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Krebsinformationsdienstes (KID) klären Betroffene, Angehörige und interessierte Bürger über die Volkskrankheit Krebs auf. 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. Im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), einem der sechs Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung, unterhält das DKFZ Translationszentren an sieben universitären Partnerstandorten. Die Verbindung von exzellenter Hochschulmedizin mit der hochkarätigen Forschung eines Helmholtz-Zentrums ist ein wichtiger Beitrag, um die Chancen von Krebspatienten zu verbessern. Das DKFZ 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.

Ansprechpartner für die Presse:

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

E-Mail: S.Seltmann@dkfz.de

Dr. Sibylle Kohlstädt
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg
T: +49 6221 42 2843
F: +49 6221 42 2968
E-Mail: S.Kohlstaedt@dkfz.de

E-Mail: presse@dkfz.de

www.dkfz.de