

## Die Stummschaltung im Genom aufheben

### **Epigenetische Mechanismen für die elternspezifische Genaktivierung entschlüsselt**

Erblich bedingte Krankheiten, aber auch Krebs und Herz-Kreislauf-Erkrankungen könnten mit einem Phänomen in Zusammenhang stehen, das in der Wissenschaft als genomische Prägung bezeichnet wird. Dabei ist entweder nur das mütterlich vererbte oder das väterlich vererbte Gen aktiv. Ein Forschungsteam mit Beteiligung der Technischen Universität München (TUM), des Max-Planck-Instituts für molekulare Genetik (MPIMG) in Berlin und der Harvard University in Cambridge (USA) hat nun untersucht, welche Mechanismen für diese Stummschaltung der Gene verantwortlich sind.

In unseren Zellen befindet sich sowohl die vollständige Erbinformation unserer Mutter als auch unseres Vaters. Sie haben uns jeweils 23 Chromosomen vererbt. In diesen ist die DNA verpackt. Jedes Gen ist also doppelt in unserem Genom vorhanden und meist sind beide Genkopien aktiv. Das hat den Vorteil, dass zum Beispiel krankhafte Mutationen, die von der Mutter oder dem Vater vererbt wurden, von der anderen Genkopie ausgeglichen werden.

Doch das ist nicht immer der Fall, denn es existiert das Phänomen der genomischen Prägung. Dieses tritt bei etwa einem Prozent unserer Gene auf. Dabei ist nur das vom Vater oder das von der Mutter vererbte Gen aktiv, das andere ist stumm geschaltet.

### **Ansatz zur Therapie von Krankheiten**

„Viele genetische und epigenetische Krankheiten stehen mit der genomischen Prägung in Zusammenhang, wie etwa das Beckwith-Wiedemann-Syndrom, Angelman-Syndrom oder Prader-Willi-Syndrom“, erklärt Dr. Daniel Andergassen, Leiter der Independent Junior Research Group am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der TUM. „Könnte man das stummgeschaltete gesunde Gen wieder aktivieren, wäre es theoretisch möglich, Störungen des aktiven fehlerhaften Gens auszugleichen.“

„Um eine therapeutische Anwendung in der Zukunft zu ermöglichen, müssen wir aber zunächst noch die Grundlagen verstehen“, sagt Prof. Alexander Meissner, Direktor am MPIMG. „Erst in den letzten Jahren hat sich herauskristallisiert, dass die Prägung auf molekularer Ebene über verschiedene Wege erreicht wird.“

### **Lesesperre für das Gen**

Demnach kann bei der genomischen Prägung entweder die „Verpackung“ des Erbgutes chemisch modifiziert werden, oder die DNA selbst. Dabei wird die genetische Information nicht verändert, die Modifikationen sorgen lediglich für eine Lesesperre für das Gen.

„Es handelt sich um sogenannte epigenetische Mechanismen“, erklärt Andergassen. „Die Erbinformation ist sozusagen die Hardware und die Epigenetik die Software, die für die Regulation der Gene verantwortlich ist.“ Die Genregulation findet in allen Zellen im Körper statt. So besitzen die Zellen zwar alle die identische Erbinformation, aber je nachdem, in welchem Organ sie sich befinden, sind unterschiedliche Gene aktiv.

## **Genschere entfernt „Aus-Schalter“**

Welche epigenetischen Mechanismen hinter der Prägung stecken, untersuchten Meissner und Andergassen, die zu Beginn der Studie noch an der Harvard University (USA) forschten, gemeinsam mit Dr. Zachary Smith an Mäusen.

Dabei nutzten sie die molekularbiologische Methode „CRISPR-Cas9“. Mit dieser Genschere lassen sich DNA-Abschnitte entfernen oder hinzufügen. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler entfernten jeweils einen bekannten epigenetischen „Aus-Schalter“ und beobachteten, ob das stumme geprägte Gen wieder aktiv wird. Mit dieser Vorgehensweise gelang es den Forscherinnen und Forschern, die wichtigsten epigenetischen „Aus-Schalter“ jeweils den geprägten Genen zuzuordnen.

## **Kohlenwasserstoffmoleküle schalten das Gen stumm**

Es stellte sich heraus, dass die Mehrzahl der Gene durch DNA-Methylierung geprägt wird. Bei der Methylierung werden Kohlenwasserstoffmoleküle an das Erbgut angeheftet. Eine andere Gruppe von Genen stellen Enzyme namens „Polycomb“ ruhig. In der Plazenta kommt ein weiterer Mechanismus hinzu: In diesem Gewebe werden einige Gene inaktiviert, indem die Proteine chemisch modifiziert werden, auf die der Erbgutfaden aufgewickelt ist.

## **Der kleine, aber entscheidende Unterschied**

Neben der genomischen Prägung, bei der einzelne Gene ausgeschaltet werden, gibt es ein weiteres Phänomen, das die Forscherinnen und Forscher untersuchten. Bei weiblichen Zellen, die im Gegensatz zu männlichen zwei X-Chromosomen besitzen, wird eines davon sehr früh in der Entwicklung völlig stummgeschaltet. Das ist bei fast allen Säugetieren der Fall, auch beim Menschen.

„Wir haben herausgefunden, dass das Enzym PRC2 dabei eine entscheidende Rolle spielt“, sagt Andergassen. „Wenn wir dieses Enzym entfernen, wird das stumme X-Chromosom wieder aktiviert.“ Das Ergebnis dieser Forschung könnte für X-chromosomale Erkrankungen von Bedeutung sein, da die Reaktivierung des stummen gesunden Gens die Fehlfunktion des aktiven Gens ausgleichen könnte.

In einem Folgeprojekt an der TUM will Andergassen nun untersuchen, ob Herzkrankheiten auch in Verbindung mit Epigenetik und speziell mit dem inaktiven X-Chromosom bei Frauen stehen könnte. „Da sich die Epigenetik im Alter ändert, wäre es denkbar, dass das X-Chromosom wieder aktiviert wird und die doppelte Genaktivität einen negativen Einfluss hat“, sagt der Forscher.

Mit seiner Arbeit stellt das Forschungsteam einen Überblick über die epigenetischen Vorgänge zusammen, mit denen die genomische Prägung aufrechterhalten wird. „Praktisch alle elternspezifischen Prägungen können wir über die drei bekannten epigenetischen Mechanismen erklären“, sagt Andergassen. „Wir wissen jedoch immer noch relativ wenig über die Genprägung in der Plazenta und ob sie in allen Säugetieren ähnlich abläuft. Hier braucht es weitere Studien, die auch untersuchen, wie diese Prozesse die Entwicklung des Fötus beeinflussen.“

## **Publikationen:**

Daniel Andergassen, Zachary D. Smith, Helene Kretzmer, John L. Rinn, Alexander Meissner: Diverse epigenetic mechanisms maintain parental imprints within the embryonic and extraembryonic lineages, *Developmental Cell*, Volume 56, Issue 21, 2021, Pages 2995-3005.e4,

[doi.org/10.1016/j.devcel.2021.10.010](https://doi.org/10.1016/j.devcel.2021.10.010).