

Epigenetische Effekte von Lebensstilfaktoren und Ernährung auf die Onkogenese

Erstellt 18 Jan 2011 - 07:00

Erbliche und Umweltfaktoren wie Lebensstil, Ernährung und unsere soziale Umgebung determinieren unsere Gesundheit. Diese Umweltfaktoren können über epigenetische Mechanismen Einfluss auf die Regulation von Genen nehmen und diese geänderten Expressionen können vererbt werden. Der Artikel fasst Diskussionen vom Psychoonkologiekongress 2010 zusammen.

Genetische Grundlagen, Genome-Wide Association Studies, Limitationen

Nach der Entschlüsselung des humanen Genoms wurden viele Anstrengungen unternommen, die Ursachen für NCDs (Non Communicable Diseases) im genetischen Code zu finden. Die genetische Epidemiologie war geboren und mittels Genome-Wide Association Studies suchte man nach krankheitsassoziierten Differenzen. Man konzentrierte sich vor allem auf die Detektion von Single-Nucleotide-Polymorphismen (SNPs). Das Ziel war, diese Punktmutationen in der DNA-Sequenz mit einer Krankheit oder deren Ausbleiben in Verbindung zu bringen. Allerdings zeigten viele SNPs eine geringe Penetranz und auch die Wiederholbarkeit vieler Studien blieb oft unbefriedigend.

Die Ursachen vieler komplexer Erkrankungen können mittels klassischer Epidemiologie nicht erklärt werden, das fehlende Bindeglied für die Erläuterung der grundlegenden Mechanismen liegt auf molekularer Ebene. Auf dieser Ebene verbindet die Epigenetik Einflüsse der Genetik und der Umwelt. Beim Agouti-Maus-Experiment wurde zum ersten Mal anschaulich gezeigt, dass zwei genetisch idente Organismen völlig unterschiedliche Phänotypen haben können, die sich ausschließlich umweltbedingt etabliert haben. Nahrungsmittel, die Methylgruppen-Donatoren enthalten, methylierten in diesem Experiment das Agouti-Gen und legten es dadurch still. Die „krankmachende“ Wirkung des Gens wurde ohne Veränderung des genetischen Codes nur über DNA-Methylierungen unterdrückt.

Epigenetische Mechanismen

DNA-Methylierung: DNA-Methylierung erfolgt durch Anfügen einer Methylgruppe an Cytosin-Basen in der DNA-Sequenz. DNA-Methyltransferasen (DNMTs) sind dafür verantwortlich. Methylierte Bereiche sind für die RNA-Polymerase nicht mehr zugänglich und gelten somit als „silenced“. Veränderungen in der Methylierung können als Antwort der Zelle auf Stress oder als Abwehrmechanismus gesehen werden, wobei sich die Zelle neue Möglichkeiten schafft, mit den veränderten Umweltbedingungen umzugehen. Es kommt zu einer veränderten Genexpression, ohne dass Veränderungen in der DNA-Sequenz nötig sind.

Histonmodifikationen: Histone sind Proteinstrukturen, um die die DNA gewickelt ist. Einerseits verpacken sie die DNA, andererseits sind sie für die Expressionsmuster der anliegenden Gene verantwortlich. Beides wird durch Modifikationen der Aminosäuren (v.a. Lysin) bewerkstelligt. Mindestens acht verschiedene posttranslationale Prozesse modifizieren Histone. Zwei Wirkmechanismen dieser Modifikationen sind derzeit bekannt: einerseits ein Unterbrechen der nukleosomalen Kontakte, um das Chromatin aufzulockern, andererseits eine „Anlockung“ von Chromatin-verändernden Enzymen, indem die Modifikationen als „Landeplattformen“ dienen. Studien zeigen, dass dies ein wichtiger kurzzeitiger Regulationsmechanismus der Genexpression als Antwort auf veränderte Umweltbedingungen ist.

Micro-RNAs (miRNAs): miRNAs haben die Möglichkeit, die Expression von Genen auf Ebene der mRNA zu inhibieren. Diese kleinen, nicht kodierenden RNAs können durch Umwelteinflüsse wie Chemikalien, aber auch durch Nahrungsmittelinhaltsstoffe, wie Folsäure, induziert oder gehemmt werden.¹

Die verschiedenen epigenetischen Steuerungsmechanismen stehen in Kontakt und beeinflussen sich gegenseitig/interagieren in einer komplexen Art und Weise miteinander. Ziel sind Informationsweitergabe/-änderung, redundante Informationsspeicherung und Informationsreparatur.

Relevanz für die Evolution

Die Anpassung der Organismen über die Veränderung des genetischen Codes allein wäre zu träge, um die Artenvielfalt, die sich in der Evolution ergeben hat, zu erklären. Die Ursache für die kurzzeitige Anpassung ganzer Populationen muss

eine andere sein. Eine Erklärung dafür kann in der Epigenetik gesehen werden. Über verschiedene epigenetische („umweltinduzierte“) Mechanismen können Genexpressionen reguliert werden, ohne Veränderungen des genetischen Codes zu induzieren, was zu einem stark veränderten Phänotyp führen kann. Dass die Interaktion zwischen Umwelt und Organismus auch schon vor der Geburt, also in der Embryonalphase, vorhanden ist, wurde mit der vielzitierten „Dutch Famine Study“ belegt. Hierbei wurden die Auswirkungen der Hungersnot während des Zweiten Weltkrieges in den Niederlanden auf deren Nachkommen untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass die Hungersnot während der Embryonalphase Methylierungen induzierte, die sich von jenen Personen unterschieden, die nicht Hunger litten. Diese Veränderungen sind teilweise Generationen später nachweisbar. Toxine haben neben der ursächlich schädlichen Wirkung auch Einfluss auf unsere epigenetischen Muster. Das verschiedenen Kunststoffen beigemischte Bisphenol A führt im Körper zu einer DNA-Hypomethylierung. Hormonstatusveränderungen und Adipositas werden damit in Zusammenhang gebracht. Der Begriff „Umwelt“ impliziert auch psychische Faktoren. Erste Studien, die einen Einfluss der sozialen Umwelt und von Stress auf die epigenetischen Muster beschreiben, beziehen sich vor allem auf die frühe Interaktion zwischen Mutter und Kind.² Eine generelle Abnahme der Methylierungen besteht auch aufgrund der Alterung. Dies führt zu genetischer Instabilität und auch zu einer Hypomethylierung von einigen Suppressorgenen, was als erste Phase der Tumorgenese angesehen werden kann. Die DNA ist in allen Zellen eines Organismus ident, erst die epigenetische Prägung der Zelle lässt sie differenzieren, um somit ihre Funktion im Körper zu erfüllen. Daraus folgt, dass die epigenetische Information gewebspezifisch ist. Diese Eigenschaft kann bei der Krebsdiagnose von Nutzen sein. Eine Klassifizierung der Krebstypen aufgrund des Methylierungsmusters ist z.B. bis in die einzelnen Subtypen des Lungenkrebses möglich. Diese spezifischen Methylierungsmuster, die sich auch im Sputum wiederfinden, stellen eventuell die Möglichkeit einer Früherkennung dar.

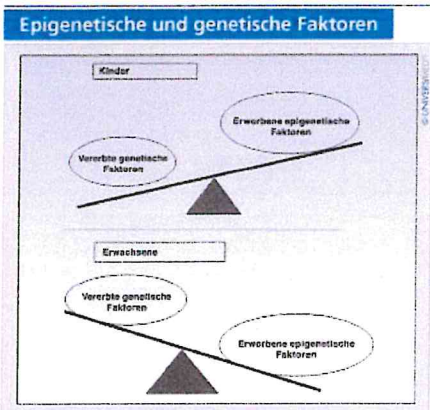


Abb. 1: Das Gleichgewicht zwischen genetischen und epigenetischen Auswirkungen in der Entwicklung von Malignomen verändert sich von der Kindheit bis ins hohe Alter. Die Ursachen für die meisten Tumoren, die sich während der Kindheit bilden, sind meist genetisch oder epigenetisch (z.B. Imprinting) vererbt. Dieses Gleichgewicht verschiebt sich im späteren Leben in Richtung der erworbenen epigenetisch und genetisch aktiven Ursachen für Tumoren von Erwachsenen und älteren Menschen.

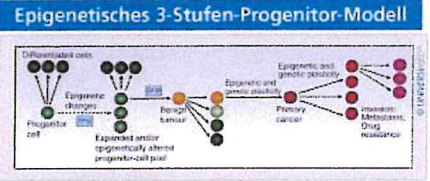


Abb. 2: Innerhalb eines Gewebes kommt es durch Tumor-Progenitor-Gene (TPG) zu einer epigenetischen Veränderung der Vorläuferzellen. Bei anschließenden Gatekeeper-Mutationen (GKM) steigen das Risiko und die Häufigkeit primärer Krebszellen. Die resultierende genetische und epigenetische Instabilität verstärkt die Tumorentwicklung. Zu beachten ist, dass viele Eigenschaften fortgeschrittener Tumoren (Invasion, Metastasierung und Resistenz) immanente Eigenschaften der Vorläuferzellen sind, die keiner weiteren Mutation bedürfen.

Kanzerogenese und Epigenetik

In der Tumorthherapie sind erste epigenetisch wirksame Substanzen im Fokus der Wissenschaft. 5-Aza-2'-Deoxycytidin kann die DNA-Methyltransferase so weit inaktivieren, dass bestimmte „gesilencete“ Tumorsuppressorgene wieder aktiviert werden. Durch die Veränderung der Expression von Onkogenen bzw. von Tumorsuppressorgenen können miRNAs die Krebsentstehung beeinflussen. So wurde bereits von den miRNA-Familien let-7 und lin-4 berichtet, dass sie in die Karzinogenese eingreifen können.⁴ Es besteht generell der Verdacht, dass die Expression einiger miRNAs bei Krebspatienten dereguliert ist.⁵ Durch Identifikation des Einflusses solcher miRNA-Familien auf die Entstehung von karzinogenen Veränderungen entwickelt sich das Potenzial, diese als Marker für die Früherkennung von Krebs einzusetzen. Fest steht, dass miRNAs immer mehr an Bedeutung gewinnen, auch dadurch, dass sie ein Bindeglied zwischen mRNA-Expression und tatsächlicher Proteinmenge darstellen, was bisher viele Fragen offenließ. Epigenetisch wirksame Nahrungsbestandteile in der Ernährung können präventiv, aber auch therapiebegleitend positive Auswirkungen haben. So wurde bei einigen Nahrungsmittelinhaltsstoffen bereits eine Wirkung auf die DNA-Methylierung nachgewiesen. Zu diesen Substanzen gehören Folsäure, Butyrat und Zebularin. Es wird vermutet, dass Folsäure den Metabolismus der

Methylendonatoren (S-Adenosylmethionin) verbessert. Das im grünen Tee vorkommende Flavonoid Epigallocatechingallat (EGCG) verändert den DNA-Methylierungsgrad bestimmter Tumorarten, sodass das Expressionsprofil bestimmter Suppressorgene wiederhergestellt wird.^{6, 7}

Literatur:

- ¹ Marsit CJ, Eddy K, Kelsey KT: MicroRNA responses to cellular stress. *Cancer Res* 2006; 66: 10843-8
- ² Champagne FA: Epigenetic influence of social experiences across the lifespan. *Dev Psychobiol* 2010; 52: 299-311
- ³ Haslberger A, Greßler S: *Epigenetics and Human Health: Linking Hereditary, Environmental and Nutritional Aspects*. Wiley-VCH Verlag GmbH. & Co KGaA, Weinheim 2009
- ⁴ Osada H, Takahashi T: MicroRNAs in biological processes and carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2007; 28: 2-12
- ⁵ Negrini M, Ferracin M, Sabbioni S, Croce CM: MicroRNAs in human cancer: from research to therapy. *J Cell Sci* 2007; 120: 1833-40
- ⁶ Fang M, Chen D, Yang CS: Dietary polyphenols may affect DNA methylation. *J Nutr* 2007; 137: 223S-228S
- ⁷ Johnson IT, Belshaw NJ: Environment, diet and CpG island methylation: epigenetic signals in gastrointestinal neoplasia. *Food Chem Toxicol* 2008; 46: 1346-59
- ⁸ Zöchbauer-Müller S, Mader RM: *Epigenetic Approaches in Oncology*. In: *Epigenetics and Human Health: Linking Hereditary, Environmental and Nutritional Aspects*. Wiley-VCH Verlag GmbH. & KGaA, Weinheim 2009



O. Switzeny M. Nestelberger A. Haslberger

Autoren: O. J. Switzeny, M. Nestelberger, Univ.-Doz. Dr. A. Haslberger, Institut für Ernährungswissenschaften der Universität Wien, E-Mail: alexander.haslberger@univie.ac.at

Weitersagen heißt
unterstützen!

