

Vater, Mutter und Krebs-Epigenetik

Es gehört zu den faszinierenden Aspekten der erbbiologischen Ausstattung vieler Organismen, dass gewisse Gene monoallelisch exprimiert werden. Das bedeutet, dass bei einem betroffenen Gen immer nur eines der elterlichen Allele abgelesen wird. So ist z.B. im Fall von Insulin-ähnlichem Wachstumsfaktor II (IGF II) nur das väterliche Allel exprimiert, während die mütterliche Kopie normalerweise zeitlebens ruhiggestellt bleibt. Dieses **genomische Imprinting**, eine sogenannte epigenetische (d.h. nicht die DNA-Sequenz selbst betreffende) Modifikation, wird durch Methylierung gewisser Genabschnitte erreicht. Im Fall von IGF II ist der Verlust von Imprinting, also die Reaktivierung des «schlafenden» mütterlichen Allels, vergesellschaftet mit dem Auftreten von Malignomen, etwa dem Wilms-Tumor. Eine amerikanisch-japanische Gruppe hat die molekularen Pathomechanismen bei Patienten mit sporadisch auftretendem Kolonkarzinom untersucht und zeigt, dass der Verlust des IGF-II-Imprinting in vielen Fällen nachzuweisen ist, v.a. bei einer Subgruppe mit genetischer Instabilität in anderen Gensequenzen, sogenannten Mikrosatelliten. Solche Instabilität kann verursacht werden durch Methylierung und damit Inaktivierung eines Gens, welches für ein DNA-Reparaturenzym codiert (MLH1). Mutationen in diesem Enzym können ihrerseits erblichen Darmkrebs verursachen (HNPCC; hereditary

nonpolyposis colorectal cancer). Wie kommt nun der Verlust des Imprinting von IGF II beim **sporadischen** Kolonkarzinom zustande? Gemäss einem von den Autoren vorgeschlagenen Modell wird der Vorgang von einer dem IGF-II-Gen benachbarten Region, einem sogenannten Isolatorelement, gesteuert. Ist dieses unmethyliert, bindet ein bestimmtes Protein an die DNA und verhindert, dass das IGF-II-Gen abgelesen wird; so im Normalfall auf dem mütterlichen Allel. Wird der Isolator methyliert, wie auf dem väterlichen oder im pathologischen Fall eben auch dem mütterlichen Allel, kann das Protein nicht binden, und der Block fällt weg. Der Verlust dieses allelspezifischen Methylierungsmusters konnte in Kolonkarzinomgewebe, aber auch in über einem Drittel der betreffenden Patienten in (noch) gesunder Kolonmukosa nachgewiesen werden. Möglicherweise ist der Verlust des IGF-II-Imprinting somit ein Frühereignis in der Onkogenese, mithin ein Wegbereiter und nicht nur eine Spätfolge des Krebsgeschehens. Falls dies zutrifft, könnte die Erfassung derartiger epigenetischer Vorgänge für die Früherkennung des Kolonkarzinoms Bedeutung erlangen.

Proc Natl Acad Sci 2001;98:591-6. Editorial: 392-4
www.pnas.org

J. Rutishauser, Bruderholz