Website address:
https://www.gesundheitsindustrie-bw.de/en/article/press-release/epigenetic-profiling-identifies-potential-copd-treatment-targets

Epigenetic profiling identifies potential COPD treatment targets

Impaired function of lung fibroblast is considered causative for symptoms of the incurable lung disease COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease). Using high-resolution epigenetic profiling, German and British scientists have now identified potential targets for COPD treatment. The team detected early epigenetic changes in the genome of COPD fibroblasts, providing new insights into the disease pathogenesis and potential therapeutic avenues.

Weltweit etwa 600 Millionen Menschen sind von der COPD betroffen. Die Krankheit ist durch chronische Entzündungen, fortschreitende Verengung der Atemwege und Zerstörung der Alveolen gekennzeichnet. Trotz der weltweiten Verbreitung des Leidens ist bisher nicht bekannt, welche molekularen Mechanismen der gestörten Funktion der Lungenfibroblasten bei der COPD zugrunde liegen. „Wir wissen zum Beispiel, dass Rauchen – Hauptrisikofaktor für COPD – das Epigenom von Lungenzellen stark verändert. Wir wissen aber noch nicht, welche epigenetischen Veränderungen in Lungenfibroblasten im Krankheitsverlauf auftreten und wie diese Veränderungen abweichende Signalwege auslösen, die die gestörten Funktionen der Fibroblasten bei COPD antreiben", sagt Maria Llamazares-Prada vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), eine der Erstautorinnen der aktuellen Studie.

Veränderungen in zellulären Programmen werden durch eine Vielzahl von epigenetischen Modifikationen gesteuert. Diese chemischen Markierungen beeinflussen, welche Gene abgelesen werden und welche nicht. Der am besten untersuchte epigenetische Mechanismus ist die Anheftung von Methylgruppen an die DNA.

Veränderungen im Methylierungsmuster bei der COPD wurden bereits untersucht, allerdings meist an gemischten Zellpopulationen. Gemeinsam mit Kolleginnen und Kollegen von der Universität Cardiff, vom Translational Lung Research Center, Boehringer Ingelheim und dem BioMedX Institute in Heidelberg haben Uwe Schwartz und Llamazares nun zum ersten Mal das Methylom von isolierten COPD-Fibroblasten in verschiedenen Krankheitsstadien mit hoher Auflösung analysiert.

Die Forscherinnen und Forscher fanden heraus, dass signifikante Methylierungsveränderungen schon früh in der Krankheit auftreten, insbesondere in regulatorischen Regionen des Genoms. An diesen Bereichen des Genoms können bestimmte Proteine andocken, die die Transkription aktivieren oder hemmen und dadurch die Aktivität verschiedener Gene beeinflussen.

Ein wichtiger Befund des Teams war, dass Regionen mit veränderten Methylierungsmustern Bindungsstellen für die beiden Transkriptionsfaktoren TCF21 und FOSL2/FRA2 enthalten. TCF21 und FOSL2/FRA2 regulieren in den Fibroblasten wichtige zelluläre Prozesse, die im Zusammenhang mit der COPD stehen. Diese Entdeckung, in Verbindung mit der Integration von DNA-Methylierungs- und Genexpressionsdaten, führte zur Auswahl von 110 Kandidatengenen, die die COPD-typischen Veränderungen der Fibroblasten steuern könnten.

Renata Z. Jurkowska von der Universität Cardiff (UK), federführende Autorin der Studie, erklärt: „Unser Ziel war es, die Entwicklung neuer Diagnosestrategien für die COPD im Frühstadium zu unterstützen und außerdem Hinweise auf Gene mit potenziell krankheitstreibenden Eigenschaften zu finden. Um herauszufinden, welche Zielgene in den Lungenfibroblasten durch die von uns identifizierten Regulatoren in ihrer Aktivität gesteuert werden und welche spezifische Rolle sie bei Krankheitsentstehung spielen, ist nun weitere Forschung notwendig. Die Ergebnisse eröffnen ein neues Fenster zum Verständnis der epigenetischen Grundlagen der COPD und könnten zu innovativen Behandlungsansätzen für diese unheilbare Krankheit beitragen."

Originalpublikation:

Uwe Schwartz, Maria Llamazares Prada, Stephanie T Pohl, Mandy Richter, Raluca Tamas, Michael Schuler, Corinna Keller, Vedrana Mijosek, Thomas Muley, Marc A Schneider, Karsten Quast, Joschka Hey, Claus P Heußel, Arne Warth, Hauke Winter, Özdemirhan Sercin, Harry Karmouty-Quintana , Soma SK Jyothula, Manish K Patel, Felix Herth, Ina Koch, Giuseppe Petrosino , Alexandru Titimeaua, Balca R Mardin, Dieter Weichenhan, Tomasz P Jurkowski, Charles D Imbusch, Benedikt Brors, Vladimir Benes, Birgit Jung, David Wyatt, Heiko F Stahl, Christoph Plass & Renata Z Jurkowska:
High-resolution transcriptomic and epigenetic profiling identifies novel regulators of COPD EMBO Journal 2023, DOI: 10.15252/embj.2022111272

Press release

24-May-2023
Source: German Cancer Research Center (DKFZ)

Further information

- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)