

Manfred Jung: Drug-Discovery und der epigenetische Code

Umweltbedingte Veränderungen im Verpackungsgrad der DNA können das Transkriptionsprofil unserer Gene beeinflussen. Und sie können von Zelle zu Tochterzelle, über Generationen hinweg, weitergegeben werden. Dieses epigenetische Gedächtnis prägt Zellen auf einen bestimmten Zelltypcharakter. Und beeinflusst zum Beispiel auch das Verhalten von Tumorzellen, wie Forscher in den letzten zehn Jahren immer deutlicher festgestellt haben. Die Mitarbeiter von Prof. Dr. Manfred Jung von der Universität Freiburg sind Chemische Epigenetiker, sie entwickeln Verfahren, mit denen sich neue therapeutische Wirkstoffe finden und optimieren lassen, die den sogenannten epigenetischen Code von Krebszellen und anderen Zelltypen umprogrammieren können. In ihrer Forschung geht es außerdem um einen perfiden Wurm.

Der Pärchenegel Schistosoma ist ein parasitisch lebender Saugwurm, der einen Wirtswechsel durchmacht: Einen Teil seines Lebenszyklus verbringt er in einer Posthornschnecke, die in tropischen und subtropischen Gewässern lebt. Die Larven, die von der Schnecke ins Wasser ausgeschieden werden, können von Menschen aufgenommen werden, die zum Beispiel eine aufgeraute Stelle am Fuß haben. Die als Bilharziose bekannte Krankheit ist die Folge, rund 300 Millionen Menschen sind weltweit betroffen, vorwiegend in den Entwicklungsländern. Im humanen Blutgefäßsystem wechselt der Wurm sein Verhalten; er ernährt sich zum Beispiel von den Bestandteilen des Blutes. Hierzu müssen ganz andere genetische Programme angeworfen werden. „Welche Gene im Wurm in Abhängigkeit seiner Umweltbedingungen abgelesen werden, bestimmen epigenetische Markierungen im Chromatin“, sagt Prof. Dr. Manfred Jung vom Arbeitskreis Chemische Epigenetik am Lehrstuhl für Pharmazeutische Chemie der Universität Freiburg. „Ähnliche Markierungen können auch dafür sorgen, dass Tumorzellen nicht mehr aufhören, sich zu teilen, ohne dass ein genetischer Schaden vorliegt.“



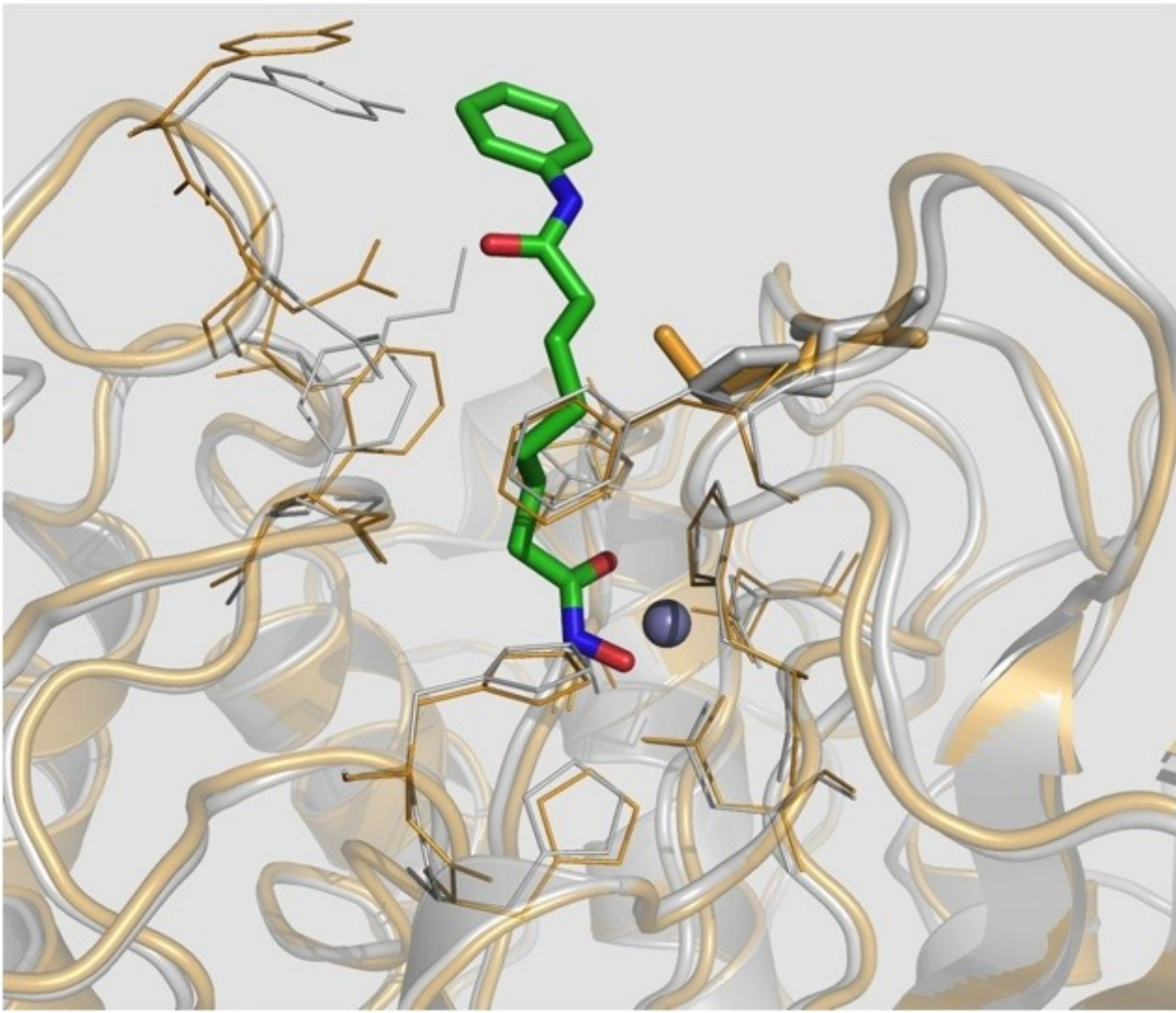
Der Arbeitskreis Chemische Epigenetik von Prof. Dr. Manfred Jung (fünfter von links)
© Prof. Dr. Manfred Jung

In den Code eingreifen?

Der DNA-Faden liegt im Kern einer Zelle stark kondensiert in Form des sogenannten Chromatins vor. Das Erbgut ist um Nukleosomen gewickelt, also um kugelförmige Gebilde, die aus Histonen und anderen Proteinen bestehen. An manchen Stellen ist diese Zusammenstauchung so dicht, dass Enzyme der Transkription keinen Zugang mehr finden – die betroffenen Gene sind dann stumm geschaltet. Wie stark ein Chromatinabschnitt verpackt ist, entscheiden chemische Modifikationen der DNA und der Histone. Kleine chemische Veränderungen wie Methyl- oder Acetylgruppen, die von Enzymen angehängt werden können, bilden über das Chromatin verteilt eine Art Code, der definiert, welche Gene abgelesen werden können und welche nicht. Das führt zum Beispiel dazu, dass Neuronen sich anders verhalten als Leberzellen. Die epigenetischen Markierungen werden auch im Rahmen der Zellteilung auf Tochterzellen weitergegeben. Und sie können durch Umwelteinflüsse wie etwa die Nahrung, die ein Organismus zu sich nimmt, oder die chemische Umgebung in einem Wirt, verändert werden. „Unsere Frage ist, ob wir Wirkstoffe finden können, die in den epigenetischen Code eingreifen können“, sagt Jung.

Drug-Discovery ist also eines der Ziele von Jungs Arbeitsgruppe. Targets für potenzielle Wirkstoffe stellen die Enzyme dar, die Acetyl- oder Methylgruppen auf Histone übertragen. Solche Enzyme sind zum Beispiel Histonacetylasen oder -desacetylasen sowie Methyltransferasen. Wie findet man Hemmstoffe für diese Enzyme? Um diese Frage zu beantworten, kooperieren Jung und sein Team zum Beispiel mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Wolfgang Sippl von der Universität Halle im Rahmen des Freiburg Institute of Advanced Studies (FRIAS). Sippl benutzt den Computer, um Interaktionen zwischen diesen Enzymen und potenziellen Wirkstoffen zu simulieren. Dabei kann er Vorhersagen über die notwendige chemische Struktur eines potenziellen Wirkstoffs treffen. Das schränkt die Menge der Kandidaten von Millionen auf einige Hundert oder noch weniger ein.

Jung und seine Mitarbeiter nehmen sich dann besonders vielversprechende Kandidaten vor. Sie testen die tatsächliche Wirksamkeit bei der Hemmung von Chromatin- und DNA-modifizierenden



Die im Computer vorhergesagte Interaktion zwischen einer Histon-Desacetylase (orange und grau) und einem Histon-Desacetylase-Inhibitor (grün).

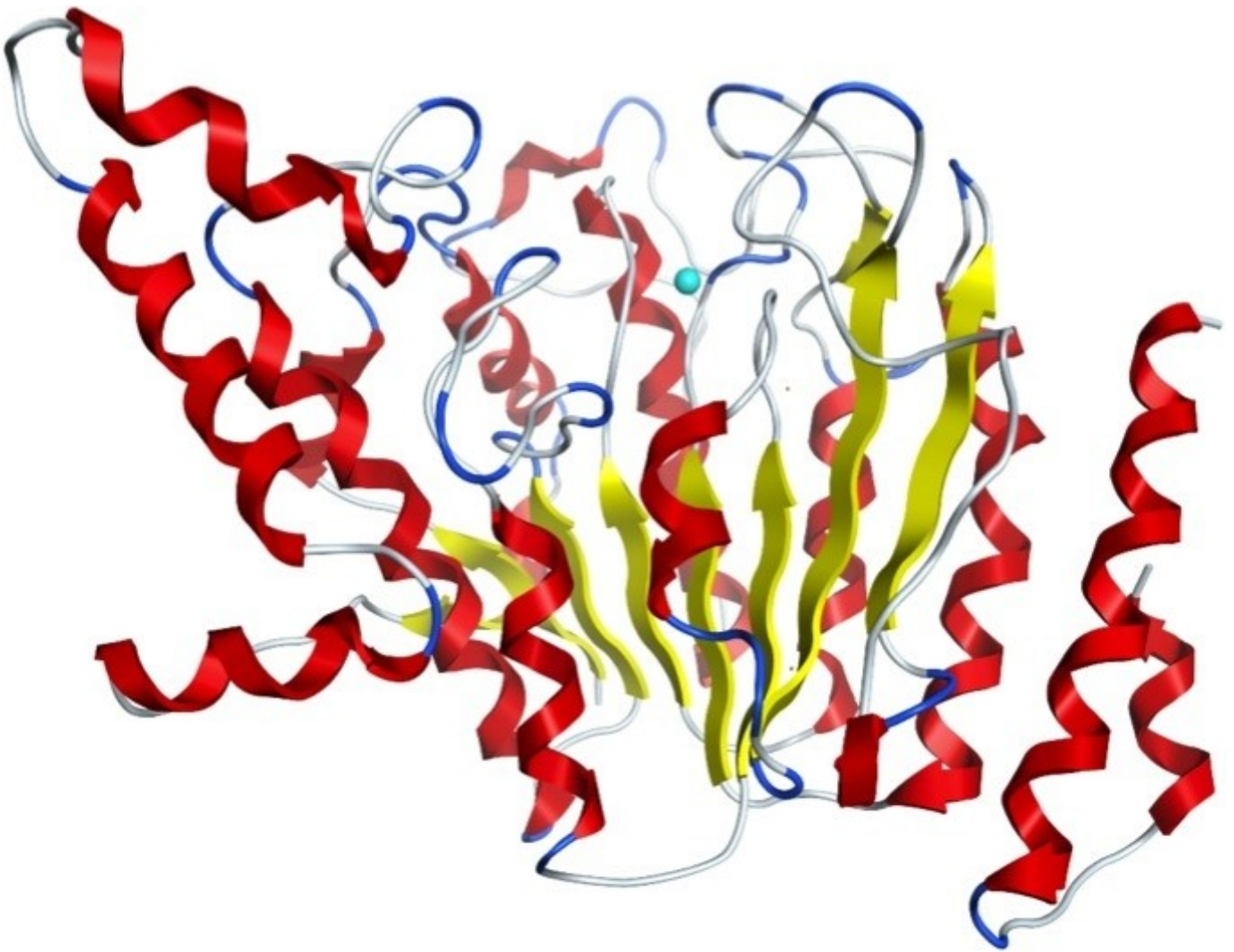
© Prof. Dr. Wolfgang Sippl

Enzymen, optimieren in Syntheseschritten die Molekülstruktur und wollen in Zukunft im FRIAS zusammen mit der Freiburger Arbeitsgruppe des Strukturbiochemikers Prof. Dr. Oliver Einsle auch tief in die Reaktionszentren zwischen Enzym und Inhibitor blicken, um die Mechanismen hinter der Hemmwirkung besser zu verstehen.

Von der Grundlagenforschung zur Anwendung?

In den letzten Jahren haben die Freiburger zum Beispiel zwei Hemmstoffe gefunden. Der eine hemmt eine Histondesacetylase, der andere eine sogenannte Arginin-Methyltransferase. Diese Substanzen regulieren in der Kulturschale das Wachstum von Tumorzellen. Eine Anwendung als Medikament steht noch in den Sternen. Eine der Schwierigkeiten ist dabei die Tatsache, dass Hemmstoffe für DNA- und Chromatin-modifizierende Enzyme global wirken, also nicht nur in Tumorzellen und auch nicht ausschließlich an Genen, die Teilungsaktivität regulieren.

Vor einem ähnlichen Problem steht auch das Wurm-Projekt, denn ein möglicher Wirkstoff gegen den Parasiten darf nicht die epigenetischen Markierungen in den Zellen des menschlichen Wirts beeinflussen. Jung sieht dennoch enormes Potenzial für den Ansatz. Vier epigenetische Hemmstoffe sind bereits als Medikamente gegen Krebs zugelassen und weitere befinden sich zurzeit in der



Röntgenkristallstruktur von der Histon-Desacetylase HDAC8 von Schistosoma
© Prof. Dr. Wolfgang Sippl

klinischen Testphase. „Vielleicht können auch wir in Zukunft etwas beitragen“, sagt er.

Aber als Leiter einer universitären Forschergruppe versteht Jung sich vor allem als Grundlagenforscher, er konzentriert sich in erster Linie darauf, neue Verfahren für die Suche nach Wirkstoffen zu entwickeln – die Hochdurchsatzscreenings, bei denen Hunderttausende von potenziellen Molekülen auf ihre Wirksamkeit hin getestet werden, sowie die nötigen vorklinischen und klinischen Studien, in denen konkrete Substanzen auf Wirkung und Nebenwirkung geprüft werden, können aus finanziellen Gründen nur von der Industrie durchgeführt werden.

Trotzdem sind die Freiburger wichtige Ideengeber für das Feld. Um in Freiburg eine optimale Infrastruktur für Drug-Discovery im epigenetischen Bereich zu etablieren, arbeitet die Gruppe zusammen mit den Kooperationspartnern Prof. Dr. Roland Schüle vom Zentrum für Klinische Forschung der Universität und Prof. Dr. Thomas Jenuwein vom Max-Planck-Institut (MPI) für Immunbiologie und Epigenetik Freiburg gerade an der Etablierung eines neuen Sonderforschungsbereichs, der Wissenschaftlern unter anderem Möglichkeiten bieten soll, Ideen für konkrete Drug-Targets optimal umzusetzen. Hier ist auch die Industrie beteiligt. Und das Wurm-Projekt ist übrigens auch einen Schritt weiter. Jung und Co haben einen Hemmstoff gefunden, der gezielt auf den epigenetischen Code des Wurms wirkt. „Nun wollen wir diesen Wirkstoff optimieren“, sagt Jung.

Fachbeitrag

16.01.2012

mn

BioRegion Freiburg

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Prof. Dr. Manfred Jung

Institut für Pharmazeutische Wissenschaften

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Albertstr. 25

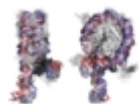
79104 Freiburg

Tel.: 0761/ 203 - 4896

Fax: 0761/ 203 - 6351

E-Mail: manfred.jung(at)pharmazie.uni-freiburg.de

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Epigenetik – Vererbung ohne Änderung der DNA-Sequenz

