

Regensburg, 10.03.2021

Fußabdrücke auf dem Erbgut – Wie Immunzellen ihre Funktionen steuern

RCI- und UKR-Wissenschaftler identifizierten den Transkriptionsfaktor EGR2 als einen wichtigen Architekten der DNA-Methylierungslandschaften in menschlichen Blutmonozyten.

Alle Zellen in unserem Körper enthalten die gesamte genomische Information, die für das Überleben des Organismus notwendig ist. Da jede einzelne Zelle spezifische Aufgaben im Körper erfüllt, nutzt sie nur Teile dieser Information, um ihre Funktion auszuführen. Die Auswahl der Gene, die eine bestimmte Zelle verwendet, wird durch "epigenetische" Mechanismen reguliert. Sie dienen dazu, die Identität und Funktion der unterschiedlichen Zelltypen unseres Körpers zu prägen und zu kontrollieren. Für unser Leben sind epigenetische Mechanismen essentiell und bei menschlichen Krankheiten, einschließlich Krebs, sind sie häufig verändert. Um ihren Beitrag zu menschlichen Erkrankungen besser zu begreifen und gezielte Therapien entwickeln zu können, ist es wichtig zu verstehen, wie diese Mechanismen in gesunden Zellen funktionieren.

Ein spezielles epigenetisches Merkmal – die DNA-Methylierung – führt zur chemischen Modifikation unseres Erbguts und ist für die Unterdrückung der Genexpression verantwortlich. Daher bestimmt die Verteilung der DNA-Methylierung im Genom die Funktion einer Zelle. Wie Zellen ihre individuellen Methylierungsmuster entwickeln, ist jedoch nicht vollständig verstanden. Wissenschaftler des Regensburger Centrums für Interventionelle Immunologie (RCI) haben nun gemeinsam mit Forschern des Universitätsklinikums Regensburg (UKR) den Transkriptionsfaktor EGR2 als einen zentralen Architekten der DNA-Methylierungslandschaft in menschlichen Blutmonozyten identifiziert. Monozyten sind ein besonders grundlegender Typ von Immunzellen, die viele wichtige Prozesse im Körper steuern, wie zum Beispiel die primären Reaktionen auf Infektionen oder die Wundheilung. Sie fanden heraus, dass EGR2 entscheidend für die Aktivierung von regulatorischen Elementen in methylierter DNA ist, was EGR2 zu einem wichtigen epigenetischen "Pionierfaktor" in Monozyten macht. Der Pionierfaktor EGR2 fördert die Genaktivierung, indem er die Proteinkomplexe rekrutiert, die die Methylierung von der DNA entfernen und damit die Funktionsmöglichkeiten der Monozyten regulieren.

Diese Erkenntnisse sind jetzt in der Zeitschrift „Nature Communications“ veröffentlicht.

Die RCI- und UKR-Forschergruppe unter der Leitung von Michael Rehli, PhD, verglich die Verteilung der DNA-Methylierung über das gesamte Genom zwischen menschlichen Blutmonozyten und dendritischen Zellen - einem funktionell spezialisierten Zelltyp, der sich aus Monozyten entwickeln kann - und identifizierte Tausende von Regionen im Genom, die beim Übergang von einem in den anderen Zelltypen an DNA-Methylierung verlieren. Diese genomischen Regionen waren angereichert mit Sequenzen unseres genetischen Codes, die typischerweise von einer bestimmten Gruppe von Proteinen erkannt werden, die die Genexpression regulieren, den sogenannten Transkriptionsfaktoren. Mit verschiedenen Ansätzen charakterisierten die Autoren infrage kommende Transkriptionsfaktoren auf ihre Fähigkeit, DNA-Methylierungsmuster zu verändern. Diese Analysen ergaben eine wesentliche Rolle für EGR2 als "Pionierfaktor" in menschlichen Monozyten. "Wir zeigen, dass die "Fußabdrücke" dieses Pionierfaktors in den DNA-Methylierungsmustern nachweisbar sind, bevor wir den Faktor selbst sehen können, was darauf hindeutet, dass flüchtige Interaktionen des Faktors ausreichen, um epigenetische Veränderungen auszulösen", so Karina Mendes, PhD, Erstautorin der Studie.

"Wir adressieren eine klassische Henne-Ei-Frage in der Epigenetik. Was ist zuerst da - die Bindung des Transkriptionsfaktors oder die epigenetische Modifikation? Benötigt der Transkriptionsfaktor die epigenetische Modifikation, oder rekrutiert er den Modifikator? Wir zeigen hier, dass Pionierfaktor-getriebene epigenetische Veränderungen auch ohne stabile Proteinbindung an die DNA auftreten können", sagt Michael Rehli, der Seniorautor der Studie.

Wenn wir verstehen, wie epigenetische Landschaften in Monozyten geformt werden, können wir sie möglicherweise manipulieren und Monozyten im Kampf gegen Krebs effektiver machen. Die Autoren untersuchen daher derzeit die Folgen von DNA-Methylierungsveränderungen in menschlichen Monozyten, um die Funktionsweise von EGR2 besser zu verstehen. Sie planen auch zu untersuchen, ob ähnliche „Fußabdrücke“ in der DNA-Methylierung von Krebszellen Hinweise auf die Aktivität von krebsspezifischen Pionierfaktoren liefern.

Über das RCI

Das RCI Regensburg Center for Interventional Immunology, ein außeruniversitäres Forschungszentrum, konzentriert sich auf die translationale Immunologie in den Bereichen Krebsimmuntherapie, chronische Entzündungen und Autoimmunität. Sein Ziel ist es, effektive zelluläre Immuntherapien in diesen Bereichen zu entwickeln.

Über das UKR

Das Universitätsklinikum Regensburg ist einziger Maximalversorger in Ostbayern mit besonderen Schwerpunkten in der Hochleistungsmedizin, insbesondere in den Bereichen Transplantations- und Intensivmedizin sowie bei onkologischen und kardiovaskulären Erkrankungen. Bezogen auf den durchschnittlichen Fallschweregrad ("Case-Mix-Index") liegt das UKR mit an der Spitze der deutschen Universitätsklinika.

Artikel-Referenz:

Mendes K, Schmidhofer S, Minderjahn J, Glatz D, Kiesewetter C, Raithel J, Wimmer J, Gebhard C, Rehli M. The epigenetic pioneer EGR2 initiates DNA demethylation in differentiating monocytes at both stable and transient binding sites. *Nat Commun* 12, 1556 (2021).

<https://doi.org/10.1038/s41467-021-21661-y>

Pressrelease English version:**Footprints on the genome – how immune cells orchestrate their functions****RCI and UKR scientists identified the transcription factor EGR2 as a major orchestrator of DNA methylation landscapes in human blood monocytes.**

All cells in our body contain the entire genomic information that is necessary for the organism to survive. Because each single cell fulfills specific tasks in the body, it uses only parts of this information to execute its function. The selection of genes that a specific cell uses is regulated by “epigenetic” mechanisms. They operate to control and memorize the identities and functions of all the different cell types of our body. Epigenetic mechanisms are essential for life and frequently altered in human diseases, including cancer. Understanding how these mechanisms work in normal cells is important to better comprehend their contribution to human disease and to develop targeted therapies.

A particular epigenetic mark - called DNA methylation- involves a chemical modification of our genetic material and is responsible for silencing gene expression. Therefore, the DNA methylation patterns of the genome determine the function of a cell. But how cells define their individual methylation patterns is not yet understood. Scientists of the Regensburg Center for Interventional Immunology (RCI) together with researchers from the University Hospital Regensburg (UKR) have now identified the transcription factor EGR2 as a major orchestrator of DNA methylation landscapes in human blood monocytes. Monocytes are a particularly fundamental type of immune cells which orchestrate many important processes within the body, such as the primary response to infections or wound healing. They found that EGR2 is critical to activate regulatory elements in methylated DNA, which makes EGR2 a major epigenetic “pioneer factor” in monocytes. The pioneer factor EGR2 promotes gene activation by recruiting the protein complexes that remove the methylation mark from the DNA thereby determining monocyte function. These findings are now published in the journal *Nature Communications*.

The group of RCI and UKR researchers, led by Michael Rehli, PhD, compared the distribution of DNA methylation across the entire genome between human blood

monocytes and dendritic cells - a monocyte-derived, functionally specialized cell type - and identified thousands of regions in the genome that lose DNA methylation during the transition from one cell type into the other. These genomic regions were enriched for sequences of our genetic code that are typically recognized by a particular group of proteins, called transcription factors, which regulate gene expression. Using a variety of approaches, the authors further characterized candidate transcription factors for their ability to alter DNA methylation patterns. These analyses revealed an essential role for EGR2 as “pioneer factor” in human monocytes. “We show that DNA methylation “footprints” of this pioneer factor are detectable before we can see the factor itself, suggesting that transient visits of the factor are sufficient to trigger epigenetic changes.” said Karina Mendes, PhD, first author of the study.

“We are addressing a classical chicken and egg question in epigenetics. What’s first – transcription factor binding or epigenetic modification? Does the transcription factor require the epigenetic modification, or does it recruit the modifier? Here we provide evidence that pioneer factor-driven epigenetic changes can occur in the absence of stable protein binding to the DNA.” noted Michael Rehli, the senior author of the study.

Understanding how epigenetic landscapes in monocytes are shaped may enable us to manipulate them and eventually help to make monocytes more effective in fighting cancer. The authors are therefore currently investigating the consequences of DNA methylation changes in human monocytes to pinpoint the mechanisms through which EGR2 exerts its functions. They are also planning to assess whether similar DNA methylation footprints in cancer cells are associated with cancer-specific pioneer factor activity.

About the RCI

The RCI Regensburg Center for Interventional Immunology, an extra-university research center, focuses on translational immunology in the fields of cancer immunotherapy, chronic inflammation and autoimmunity. Its objective is to develop effective cellular immunotherapies in these areas.

About the UKR

The University Hospital Regensburg is the only maximum care provider in Eastern Bavaria with a special focus on high-performance medicine, particularly in the areas of transplantation and intensive care medicine as well as oncological and cardiovascular diseases. In terms of average case severity (“case mix index”), the UKR is at the top of German university hospitals.

Article Reference:

Mendes K, Schmidhofer S, Minderjahn J, Glatz D, Kiesewetter C, Raithel J, Wimmer J, Gebhard C, Rehli M. The epigenetic pioneer EGR2 initiates DNA demethylation in differentiating monocytes at both stable and transient binding sites. *Nat Commun* 12, 1556 (2021).

<https://doi.org/10.1038/s41467-021-21661-y>

Kontakt

Regensburger Centrum für Interventionelle Immunologie (RCI)
c/o Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93053 Regensburg

Federica Mennella
Medien- und Kommunikationsmanagerin
Federica.mennella@ukr.de
www.rcii.de

Bild



RCI_Michael_Rehli.jpg

Prof. Dr. Michael Rehli

© UKR