

Press release**Julius-Maximilians-Universität Würzburg****Robert Emmerich**

01/29/2016

<http://idw-online.de/en/news645235>Research results, Scientific Publications
Biology, Medicine
transregional, national**Krebsforschung: Enzymhemmung mit Überraschungseffekt****In vielen Tumoren sind bestimmte Enzyme, die an der Regulierung der Genaktivität mitwirken, stark mutiert. Wie sich das auswirken könnte? Zellforscher der Universität Würzburg haben es untersucht.**

Die Molekularbiologen Matthias Becker und Professor Albrecht Müller von der Universität Würzburg interessieren sich für die Gruppe der so genannten KDM6-Enzyme. Diese sind bei Blasenkrebs, Leukämien und anderen Krebsformen sehr oft mutiert und funktionieren dann nicht mehr richtig.

Wie sich die Mutationen in den Krebszellen genau auswirken, ist bislang unbekannt. Doch die Würzburger Wissenschaftler haben jetzt erste Hinweise gefunden: Offenbar tragen die Mutationen dazu bei, dass sich DNA-Schäden anhäufen.

Alle KDM6-Enzyme gehemmt

Das haben Experimente gezeigt, die Beckers frühere Doktorandin Christine Hofstetter durchgeführt hat. Die Biologin hemmte die Aktivität aller KDM6-Enzyme in embryonalen Stammzellen von Mäusen und in embryonenähnlichen Strukturen. Letztere sind kugelige Gebilde aus mehreren Hundert Zellen, die sich nicht zu einem Organismus weiterentwickeln können.

Als Folge der Enzymhemmung starben die embryonenähnlichen Gebilde ab; in ihren Zellen fanden die Forscher eine massive Anreicherung von DNA-Schäden. Bei den embryonalen Stammzellen selbst traten diese Auswirkungen überraschenderweise nicht auf: Weder die Genaktivität noch die Überlebensfähigkeit der Zellen veränderte sich.

„Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass es beim Umgang mit DNA-Schäden in Stammzellen und in den daraus hervorgehenden, sich differenzierenden Zellen einen fundamentalen Unterschied gibt“, sagt Becker. Diesen Unterschied wollen die Molekularbiologen jetzt weiter untersuchen.

Publiziert im Journal of Cell Science

Die beschriebenen Ergebnisse sind detailliert im Journal of Cell Science veröffentlicht: Inhibition of KDM6 activity during murine ES cell differentiation induces DNA damage, Christine Hofstetter, Justyna M. Kampka, Sascha Huppertz, Heike Weber, Andreas Schlosser, Albrecht M. Müller, Matthias Becker, Journal of Cell Science 2016, DOI 10.1242/jcs.175174

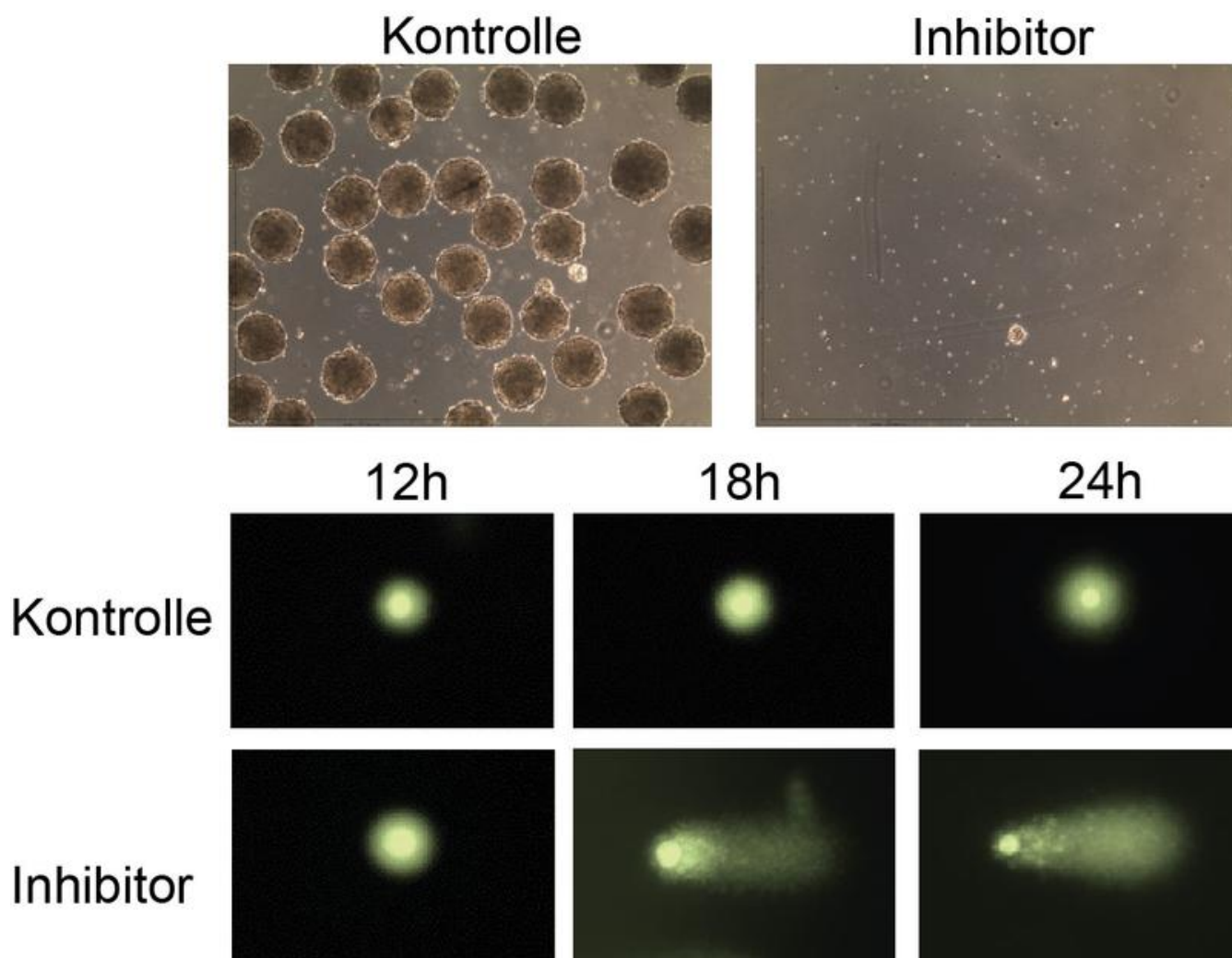
Die Arbeiten wurden im Schwerpunktprogramm 1463 „Epigenetische Genregulation normaler und leukämischer Stammzellen“ durchgeführt. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) fördert das Programm.

Fakten über KDM6-Enzyme

Bei den untersuchten KDM6-Enzymen handelt es sich um Lysin-spezifische Demethylasen 6. Im „Normalbetrieb“ entfernen sie Methylierungen an der Aminosäure Lysin 27 des Histons H₃ – das führt zur Aktivierung von Genen. Histone sind Proteine, die im Zellkern für die platzsparende Verpackung der DNA sorgen. Außerdem beeinflussen sie die Genaktivität in einzelnen Abschnitten der DNA.

Kontakt

Dr. Matthias Becker, Institut für Medizinische Strahlenkunde und Zellforschung, Universität Würzburg, T (0931) 201-45851, matthias.becker@uni-wuerzburg.de



Werden KDM6-Enzyme gehemmt, sterben embryonenähnliche Zellgebilde ab. Ein Comet Assay zeigt, dass die Hemmung DNA-Schäden massiert: Je größer der „Schweif“ um eine Zelle, umso größer die Schäden.
(Bild: Matthias Becker)