

Vortrag für ProScientia

Epigenetik in metabolic associated fatty liver disease (MAFLD)

am 17.04.2024, Salzburg

Vortragende: Ellmer Victoria

Wir alle kennen aus der Schule noch die DNA – das Molekül, auf dem unser Erbgut verschlüsselt ist. Ganz typisch wird die DNA als gewundener Doppelstrang dargestellt und ist oft auf Covern von Biobüchern oder Science Postern zu sehen. Wenn wir uns dieses Molekül jedoch ein wenig genauer anschauen, können wir feststellen, dass es aus vier Grundbausteinen besteht: Thymin, Guanin, Adenin und Cytosin. Diese Bausteine sind in unterschiedlicher Reihenfolge aneinandergelagert und stellen so einen „genetischen Code“ dar, der „entschlüsselt“ werden kann. „Entschlüsseln“ heißt in diesem Fall, dass immer ein definierter Abschnitt der DNA, ein sogenanntes Gen, abgelesen und in ein Protein „übersetzt“ werden kann.

„Proteine? Ist das nicht, was man essen muss, um Muskeln aufzubauen?“ Wenn Biologen von Proteinen sprechen, meinen sie damit eine riesengroße Molekülgruppe, die aus den unterschiedlichsten Strukturen besteht. Beispielsweise fallen auch Antikörper in die Gruppe der Proteine, oder verschiedenste Moleküle, die unseren Hormonhaushalt, Wachstum, Verdauung, Aussehen und vieles mehr regulieren. Proteine sind damit essenziell für unser Aussehen und Funktionsweise unseres Organismus.

Da Proteine, die unseren Organismus formen und Erscheinungsbild bestimmen, auf der DNA codiert sind, stellt sich nun die Frage, ob sich Lebewesen mit exakt gleicher DNA eigentlich unterscheiden können?

Das einfachste Beispiel hierfür ist die Vielfalt der einzelnen Zellen in unserem Körper. Alle Zellen tragen die gleiche DNA in sich und führen doch unterschiedlichste Aufgaben aus. Wie dies möglich ist und welche Mechanismen dahinterstecken, sind Fragen, mit der sich die *Epigenetik* beschäftigt.

Die Epigenetik wird also als Wissenschaft bezeichnet, die sich mit veränderter Genfunktion beschäftigt, ohne dass dabei die DNA Sequenz an sich verändert wird. Epigenetische Veränderungen erlauben es dem Organismus damit auf beispielsweise Umwelteinflüsse zu reagieren, und einigermaßen flexibel zu sein ohne dabei die DNA Sequenz zu verändern.

Es sind mittlerweile viele Mechanismen bekannt, einer der bekanntesten ist jedoch die sogenannte *DNA Methylierung*. Erinnern wir uns noch einmal an die vier Bausteine der DNA zurück: An einen der Bausteine, das Cytosin, kann in einem bestimmten Kontext eine sogenannte Methylgruppe angehängt werden. Je nachdem in welchem Zusammenhang dies geschieht, können Gene beispielsweise abgeschaltet oder andere Genvarianten in Proteine übersetzt werden.

Grundsätzlich ist die Methylierung der DNA an den richtigen Stellen ein essentieller Prozess, um normale Entwicklung von Organismen und Funktionsweise von Zellen zu gewährleisten. Doch veränderte Methylierung ist oft auch Zeichen von Erkrankungen. Oft gehen beispielsweise krankhafte Veränderungen von Methylierungsmustern mit der Entstehung von Krebs einher, weswegen „Epigenetic Reprogramming“ auch als „Hallmark of Cancer“ gilt. Veränderte Methylierungsmuster können aber nicht nur bei Krebsentstehung, sondern auch anderen Erkrankungen beobachtet werden. Ein Beispiel hierfür wäre *MAFLD – Metabolic Associated Fatty Liver Disease*. MAFLD ist eine Erkrankung, die den ganzen Stoffwechsel und Organismus betrifft. Sie ist charakterisiert durch „Fettablagerungen“ in den Leberzellen, die zu Entzündungen und auch Leberkarzinom führen können. Meist ist jedoch nicht nur die Leber betroffen: Insulinresistenz und andere metabolische Erkrankungen gehen oft einher, weswegen der ganze Komplex an Symptomen als metabolisches Syndrom zusammengefasst wird. Warum diese Erkrankung entsteht ist noch nicht geklärt, falsche Ernährung und Übergewicht scheinen jedoch einen Einfluss zu haben. Besonders besorgniserregend ist die Prävalenz der *Metabolic Associated Fatty Liver Disease*. In Europa liegt die Prävalenz bei Erwachsenen bei 25 % und betrifft damit einen großen Teil der Bevölkerung und macht Erkenntnisse darüber um so wichtiger.

Da Epigenetik die Umwelt mit dem Erbgut verknüpft, spielen epigenetische Veränderungen auch bei der Entstehung von MAFLD und dem metabolischen Syndrom eine entscheidende Rolle.

In einem Paper von Lahnsteiner et al. [6], geht es genau um diese epigenetischen Veränderungen zwischen gesunden Personen und Patienten mit MAFLD. Hier stehen zwei Gene, *GCK* und *TM6SF2*, im Fokus. Die beiden Gene sind bereits bekannt und mit metabolischen Erkrankungen assoziiert. Das Forscherteam konnte in bestimmten Regionen der Gene Methylierungsunterschiede zwischen Patientengruppen feststellen, deren

Auswirkungen beziehungsweise Ursachen untersuchen und sie in Zusammenhang mit der Erkrankung erläutern.

Literatur:

[1] Wu Ct, Morris JR. *Genes, genetics, and epigenetics: a correspondence. Science. 2001 Aug 10;293(5532):1103-5. doi: 10.1126/science.293.5532.1103. PMID: 11498582.*

[2] Darwiche N. Epigenetic mechanisms and the hallmarks of cancer: an intimate affair. *Am J Cancer Res.* 2020 Jul 1;10(7):1954-1978. PMID: 32774995; PMCID: PMC7407342.

[3] Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology.* 2023 Apr 1;77(4):1335-1347. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004. Epub 2023 Jan 3. PMID: 36626630; PMCID: PMC10026948.

[4] Wu YL, Lin ZJ, Li CC, Lin X, Shan SK, Guo B, Zheng MH, Li F, Yuan LQ, Li ZH. Epigenetic regulation in metabolic diseases: mechanisms and advances in clinical study. *Signal Transduct Target Ther.* 2023 Mar 2;8(1):98. doi: 10.1038/s41392-023-01333-7. PMID: 36864020; PMCID: PMC9981733.

[5] Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology.* 2023 Apr 1;77(4):1335-1347. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004. Epub 2023 Jan 3. PMID: 36626630; PMCID: PMC10026948.

[6] Lahnsteiner A, Ellmer V, Oberlercher A, Lutkeviciute Z, Schönauer E, Paulweber B, Elmar Aigner, Angela Risch. G-quadruplex formation in GCK and TM6SF2 are targets for differential DNA methylation in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and type II diabetes mellitus patients. *bioRxiv* 2024:2024.2003.2021.585382.