



Epigenetisch editen

Bij steeds meer ziektes blijken genen per ongeluk 'aan' of 'uit' te staan. Epigenetici zoeken manieren om de genen weer in het gareel te krijgen.

EVELINE THOENES

Kanker is een van de bekendste aandoeningen waarvan sinds kort blijkt dat die niet alleen kunnen ontstaan door mutaties in het DNA zelf, maar ook door epigenetische fouten – genen die onterecht 'aan' of 'uit' staan. Zowel aan de histonen als aan het DNA zelf kunnen groepen hangen die het betreffende DNA-gebiedje meer of minder actief maken. Methylgroepen op de nucleotiden inactiveren het betreffende gen. Verschillende onderzoekers proberen daarom kankergenen te inactiveren door ze gericht te methyleren, maar afgelopen maand promoveerde Marloes de Groot in Groningen op precies de omgekeerde aanpak. “Ik heb geprobeerd in humane kanker cellen genen aan te zetten die uit staan, maar niet uit horen te staan. Het gaat om tumorsuppressorgenen die moeten voorkomen dat een cel ongeremd gaat delen. Ik heb naar twee van zulke genen gekeken, die gemethyleerd bleken te zijn. We hebben geprobeerd om die genen weer te activeren door ze te demethyleren. Dat is een heel nieuwe aanpak.”

GEACCEPTEERD

Toen ze aan haar promotie begon, was het nog nauwelijks geaccepteerd dat DNA actief gedemethyleerd kon worden, en dat daar – net als voor methylering – enzymen voor bestonden. “Er waren pas een paar vermoedelijke demethyle-

eringsenzymen bekend, maar in de loop van mijn promotie werden dat er steeds meer. Daarmee hebben wij geprobeerd gericht een enkel gen te demethyleren, door het enzym aan een zinkvinger te binden. Zinkvingers zijn eiwitten die je zo kunt maken dat ze specifiek aan een gen van interesse kunnen binden. Zo krijg je het demethyleringsenzym op de juiste plek.”

‘Dit is een heel nieuwe aanpak’

Zinkvingers worden wel al langer gebruikt, bijvoorbeeld gekoppeld aan restrictie-enzymen, maar het gebruik in combinatie met epigenetische enzymen was nieuw.

De Groot transfecteerde humane eierstokkankercellen met virale plasmiden die de gefuseerde enzym-zinkvingerconstructies codeerden en keek vervolgens of de betreffende genen hun methylgroepen kwijtraakten en verhoogd tot expressie werden gebracht. Helaas bleek dat niet het geval. De zinkvinger deed wel zijn werk: als ze die aan een veelgebruikte virale transcriptie-activator (VP64) koppelde, bracht ze het gen tijdelijk tot overexpressie en remde het daadwerkelijk de tumorgroei. “Waarschijnlijk hadden we niet de juiste enzymvarianten te pakken”, vermoedt ze nu. “Daar komt bij dat sommige enzymen demethyleren

via een tussenstap, die wellicht ook specifiek geactiveerd moet worden.”

Met behulp van fusies aan een artificieel DNA-bindend domein (lacR) toonde ze aan dat de enzymen op een artificieel geïntegreerd stuk DNA wel effect hebben. Waarom de combinatie zinkvinger-DNA demethylase niet werkte, blijft nu nog gissen.

AMBITIEUS

Volgens Marc Timmers, hoogleraar Epigenetica en Genregulatie aan het UMC Utrecht, was het idee achter deze benadering interessant, maar erg ambitieus. “Er lijken op epigenetisch niveau allerlei regulatiemechanismen te zijn met verschillende terugkoppeling routes. Dat is ook wel logisch, want de epigenetische staat van een cel wordt doorgegeven bij celdeling, zoals het uitgeschakelde x-chromosoom bij vrouwen. Dan wil je niet dat zo'n DNA-gebiedje zomaar even geactiveerd kan worden.”

De Groot: “Het is een nieuw gebied, waar we nog veel moeten ontdekken. Mijn resultaten helpen dit veld weer een stapje verder.” Volgens haar is een groot voordeel van deze epigenetische techniek dat het resultaat blijvend is, omdat delende cellen de epigenetische toestand doorgeven. “Deze nieuwe benadering biedt hoop voor mensen met kanker en bepaalde neurologische ziektes, maar ook voor de mogelijkheid om stamcellen te maken.”