



Epigenetik erklärt Vielfalt von Kinderkrebs

Bei der Entstehung von Krebs laufen die genetischen Programme einer Zelle aus dem Ruder. Während Tumore von Erwachsenen viele verschiedene DNA-Mutationen in sich tragen, die den Krankheitsverlauf beeinflussen, sind solche genetischen Defekte bei Kinderkrebs viel seltener. Trotzdem können Krebserkrankungen von Kindern sehr unterschiedlich verlaufen. Für das *Ewing-Sarkom*, einen aggressiven Knochentumor, konnten ForscherInnen der St. Anna Kinderkrebsforschung und des CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften dieses Rätsel nun lösen: Dieser Tumor zeigt eine unerwartete Vielfalt an epigenetischen Veränderungen. Die neue, in *Nature Medicine* veröffentlichte Studie, trägt zum besseren Verständnis von Kinderkrebs bei und eröffnet neue Perspektiven für die Entwicklung personalisierter Therapien.

(Wien, 30. Januar 2017) Tumore von Erwachsenen, zum Beispiel Brustkrebs oder Darmkrebs, können viele tausend DNA-Mutationen aufweisen, die sich im Lauf des Lebens im Genom der Krebszellen angehäuft haben. Sie führen zu einer Reihe von Veränderungen wie unkontrolliertem Wachstum, Invasion in benachbartes Gewebe oder der Umgehung des Immunsystems, die das gefährliche Wuchern der Krebszellen ermöglichen. Auch Tumore von Kindern zeigen diese krebspezifischen Veränderungen, jedoch weisen sie kaum DNA-Mutationen auf.

Das trifft auch auf das Ewing-Sarkom zu, ein aggressiver Knochentumor bei Kindern und Jugendlichen: Eine einzige genetische Veränderung verursacht diese Krankheit. Dennoch sind sehr unterschiedliche Krankheitsverläufe beim Ewing-Sarkom zu beobachten, die sich nicht mit DNA-Mutationen erklären lassen. Um das Rätsel zu lösen, untersuchte ein Forscherteam aus Österreich, Frankreich, Deutschland und Spanien unter der Leitung von Dr. Eleni Tomazou von der St. Anna Kinderkrebsforschung viele Ewing-Tumore - und wurde im Epigenom dieser Tumore fündig.

Mit bioinformatischen Methoden, die der Erstautor Nathan Sheffield am CeMM entwickelt hat, untersuchten die Teams die DNA-Methylierungen der Krebszellen - einer der wichtigsten Aspekte des epigenetischen Codes. Hier zeigte sich, dass Ewing-Sarkome ein einzigartiges Muster an DNA-Methylierungen besitzen: Es unterscheidet sich deutlich von anderen Krebsarten und ist von Patient zu Patient verschieden ausgeprägt. Außerdem fanden die Forscher epigenetische Hinweise, dass sich Ewing-Sarkome aus verschiedenen Zellstadien entwickeln können, die von vorneherein unterschiedliche DNA-Methylierungen besitzen.

Die vielfältigen klinischen Verläufe beim Ewing-Sarkom lassen sich also epigenetisch erklären: Da DNA-Methylierungen direkte Auswirkungen auf die Genaktivität haben, führt die Kombination aus Ewing-Sarkom-spezifischen Veränderungen und dem epigenetischen Zustand der Ursprungszelle zu den unterschiedlichen Krankheitsverläufen. Außerdem scheint eine hohe epigenetische Vielfalt mit einem aggressiveren Tumor und häufigeren Metastasen einherzugehen.

„Diese neuen Ergebnisse zur Biologie des Ewing-Sarkoms bilden die Basis für die Entwicklung von epigenetischen Biomarkern für eine verlässliche Vorhersage des Krankheitsverlaufs. Nach zwei Jahrzehnten der Stagnation in der Therapie dieser bösen Erkrankung versprechen wir uns neue Impulse für die personalisierte Behandlung der Patienten“, gibt sich Heinrich Kovar, der wissenschaftliche Leiter der St. Anna Kinderkrebsforschung, optimistisch.

„Wir sind davon überzeugt, dass die am Ewing-Sarkom gewonnenen Erkenntnisse auch für andere Krebserkrankungen mit geringer genetischer Diversität von Bedeutung sind“, fügt Christoph Bock, Gruppenleiter am CeMM, hinzu und ergänzt: „In der Ära der Präzisionsmedizin ist es entscheidend, die Vielfalt von Tumoren exakt zu erfassen, denn nur durch das genaue Verständnis ihrer molekularen Mechanismen können personalisierte Therapien entwickelt werden, die Krebs gezielt und mit möglichst wenig Nebenwirkungen bekämpfen“.

Bilder im Anhang: 1. Wissenschaftler im Labor von Heinrich Kovar (© CCRI) 2. Künstlerische Darstellung eines methylierten DNA-Moleküls (© Christoph Bock/CeMM)

Die Studie „DNA methylation heterogeneity defines a disease spectrum in Ewing sarcoma“ erscheint in der Zeitschrift *Nature Medicine* am 30. Januar 2017. DOI:10.1038/nm.4273

Autoren: Nathan C Sheffield, Gaëlle Pierron, Johanna Klughammer, Paul Datlinger, Andreas Schönegger, Michael Schuster, Johanna Hadler, Didier Surdez, Delphine Guillemot, Eve Lapouble, Paul Freneaux, Jacqueline Champigneulle, Raymonde Bouvier, Diana Walder, Ingeborg M Ambros, Caroline Hutter, Eva Sorz, Ana T Amaral, Enrique de Álava, Katharina Schallmoser, Dirk Strunk, Beate Rinner, Bernadette Liegl-Atzwanger, Berthold Huppertz, Andreas Leithner, Gonzague de Pinieux, Philippe Terrier, Valérie Laurence, Jean Michon, Ruth Ladenstein, Wolfgang Holter, Reinhard Windhager, Uta Dirksen, Peter F Ambros, Olivier Delattre*, Heinrich Kovar*, Christoph Bock* und Eleni M Tomazou* (*gemeinsame Leitung der Studie).

Förderung: Die Studie wurde von der Österreichischen Nationalbank, einer wohlthätigen Spende der Kapsch Group (<http://kapsch.net/kapschgroup>) an die St. Anna Kinderkrebsforschung, dem Österreichischen Wissenschaftsfond FWF, dem Human Frontier Science Program und der Österreichischen Akademie der Wissenschaften gefördert.

Heinrich Kovar ist Molekularbiologe und wissenschaftlicher Leiter der St. Anna Kinderkrebsforschung. Er beschäftigt sich seit vielen Jahren mit der Erforschung der molekularen Grundlagen von Knochenkrebs bei Kindern und Jugendlichen.

<http://science.ccri.at/research/research-areas/solid-tumours/molecular-biology-of-solid-tumours/>

Eleni Tomazou ist Senior Postdoc im Labor von Heinrich Kovar. Sie hat die Erforschung des Epigenoms als ein Thema der St. Anna Kinderkrebsforschung etabliert und vor Kurzem ein Elise-Richter-Stipendium des FWF für die Karriereentwicklung von Wissenschaftlerinnen in Österreich erhalten.

Christoph Bock ist Genomwissenschaftler und Forschungsgruppenleiter am CeMM. Er erforscht die Rolle der Epigenetik bei der Entstehung von Krankheiten. Außerdem koordiniert er die Biomedical Sequencing Facility (BSF) des CeMM und der Medizinischen Universität Wien.

<http://www.cemm.oeaw.ac.at/research/groups/christoph-bock-group/>

Die **St. Anna Kinderkrebsforschung** entwickelt und optimiert diagnostische, prognostische und therapeutische Strategien zur Behandlung an Krebs erkrankter Kinder und Jugendlicher durch das Verbinden von Grundlagenforschung mit translationaler und klinischer Forschung. Dabei wird der Schwerpunkt auf die spezifischen Besonderheiten kindlicher Tumorerkrankungen gelegt, um den jungen Patientinnen und Patienten die bestmöglichen und innovativsten Therapien zur Verfügung stellen zu können. Mehr Informationen unter <http://science.ccri.at>.

Das **CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften** ist eine internationale, unabhängige und interdisziplinäre Forschungseinrichtung für molekulare Medizin unter der wissenschaftlichen Leitung von Giulio Superti-Furga. Das CeMM orientiert sich an den medizinischen Erfordernissen und integriert Grundlagenforschung sowie klinische Expertise, um innovative diagnostische und therapeutische Ansätze für eine Präzisionsmedizin zu entwickeln. Die Forschungsschwerpunkte sind Krebs, Entzündungen, Stoffwechsel- und Immunstörungen sowie seltene Erkrankungen. Das Forschungsgebäude des Instituts befindet sich am Campus der Medizinischen Universität und des Allgemeinen Krankenhauses Wien. www.cemm.at

Für **Rückfragen** wenden Sie sich bitte an:

Mag. Wolfgang Däuble

Media Relations Manager

CeMM

Research Center for Molecular Medicine
of the Austrian Academy of Sciences

Lazarettgasse 14, AKH BT 25.3

1090 Vienna, Austria

Phone +43-1/40160-70 057

Fax +43-1/40160-970 000

wdaeuble@cemm.oeaw.ac.at

www.cemm.at

St. Anna Kinderkrebsforschung

CHILDREN'S CANCER RESEARCH INSTITUTE

Univ.-Prof. Dr. Heinrich Kovar

Wissenschaftlicher Direktor

Zimmermannplatz 10, 1090 Wien, Austria

T +43 1 40470-4092

Heinrich.Kovar@ccri.at

<http://science.ccri.at>