

Epigenetische Analyse von aggressiven Hirntumoren: Eine neue Perspektive für die Präzisionsmedizin

Glioblastome sind Hirntumore mit verheerender Prognose. Sie werden von vielfältigen Gendefekten ausgelöst, wodurch sie schwer behandelbar werden. Außerdem spielt die Epigenetik eine wesentliche und oft unterschätzte Rolle: Sie beeinflusst das Fortschreiten des Tumors unabhängig von der genetischen DNA-Sequenz. WissenschaftlerInnen des CeMM, der MedUni Wien und des Österreichischen Hirntumorregisters zeigen in einer neuen Studie, wie die epigenetische Analyse von Tumorproben aus dem klinischen Alltag für eine bessere Diagnostik und mittelfristig auch eine gezieltere Behandlung von Glioblastomen verwendet werden kann. Die Arbeit wurde in *Nature Medicine* veröffentlicht.

(Wien, der 27.08.2017) Glioblastome sind aggressive Hirntumore, die meist im Alter zwischen 50 und 70 Jahren auftreten. Selbst unter bester medizinischer Betreuung stirbt die Hälfte der PatientInnen innerhalb eines Jahres nach der Diagnose, und nur wenige überleben länger als drei Jahre. Viele neue Therapieansätze scheiterten in den vergangenen 10 Jahren daran, dass sich die Krebszellen eines Patienten bzw. einer Patientin auf molekularer Ebene oft stark voneinander unterscheiden. Dies führt zu einer evolutionären Selektion, bei der diejenigen Zellen überleben und sich vermehren, die gegen das Medikament resistent sind – und die letztlich die PatientInnen töten.

Um wirksamere Therapien für Glioblastome zu entwickeln, ist es entscheidend, die molekulare Vielfalt der Tumorzellen im Detail zu erforschen, denn hier liegt der Ursprung von Medikamenten-Resistenzen. Dabei geht es nicht nur um reine Genetik, obwohl genetische Veränderungen von Krebs-Genen bei Glioblastomen durchaus eine wichtige Rolle spielen. Jüngste Studien deuten außerdem auf die Wichtigkeit von epigenetischen Veränderungen hin – das sind jene Defekte, die nicht die DNA selbst, sondern die Regulierung von wichtigen Genen betreffen. Ob und wie genau sich die epigenetische Regulation beim Fortschreiten von Glioblastomen verändert, war bisher weitgehend unerforscht.

Das Team von Christoph Bock, Forschungsgruppenleiter am CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, untersucht in seiner neuesten Studie die Rolle der Epigenetik im Krankheitsverlauf von Glioblastomen. Dazu analysierten die WissenschaftlerInnen die DNA-Methylierung – ein klassischer epigenetischer Mechanismus – in Tumorproben von über 200 Glioblastom-Patienten. Besonderes Augenmerk richteten die ForscherInnen auf Veränderungen der DNA-Methylierung während des

Fortschreitens der Krankheit. In Zusammenarbeit mit der Medizinischen Universität Wien und KlinikerInnen in acht Spitälern Österreichs, konnten epigenetische Veränderungen identifiziert werden, die eng mit dem Krankheitsverlauf der Glioblastome assoziiert sind. Die neuen Erkenntnisse, die jetzt in *Nature Medicine* veröffentlicht wurden (DOI: 10.1038/s41591-018-0156-x), erlauben außerdem eine bessere Einschätzung der Prognose einzelner PatientInnen auf Basis epigenetischer Daten.

Diese Forschungsarbeit basiert auf dem Österreichischen Hirntumorregister, das von Adelheid Wöhrer vom Institut für Neurologie der Medizinischen Universität Wien, Co-Letztautorin der Studie, aufgebaut wurde und Partner in ganz Österreich hat. „Eine besondere Stärke bei der Arbeit mit einem nationalen Patientenregister ist die Integration vieler Zentren und die Bildung eines multidisziplinären Teams von ExpertInnen. Dieser Ansatz erlaubt es uns, relevante Forschungsfragen effektiv und im Kontext der österreichischen Bevölkerung zu bearbeiten“, so Wöhrer.

Durch die Kombination epigenetischer Daten mit bildgebenden Verfahren und digitaler Pathologie konnte diese Studie wichtige Gemeinsamkeiten von Glioblastomen auf molekularer, zellulärer und Organ-Ebene aufzeigen. Die neuen Erkenntnisse können nun zur Klassifikation der Tumorerkrankungen herangezogen werden. „Die Sequenzierung der DNA-Methylierungen – als einzelner Test – kann dazu benutzt werden, um eine große Bandbreite an klinisch relevanten Tumoreigenschaften vorherzusagen“, erklärt CeMM PhD-Studentin Johanna Klughammer, eine der beiden Erstautorinnen der Studie. „Damit stellt sie einen wirkungsvollen Ansatz dar, um die molekulare Heterogenität dieser Hirntumore zu charakterisieren.“

Die Studie leistet einen wichtigen Beitrag zur Rolle der Epigenetik in Glioblastomen und zeigt außerdem ihre Relevanz für die personalisierte Medizin. Darüber hinaus demonstriert diese Studie das Potential einer Österreich-weiten Koordination und Kollaboration in der medizinischen Forschung. Letztautor Christoph Bock dazu: „Wir haben in Österreich ein qualitativ hochwertiges Gesundheitssystem, das wir durch eine schnellere und bessere Einbeziehung von Fortschritten in der Präzisionsmedizin gemeinsam zukunftssicher machen müssen. Unsere Studie demonstriert, wie die klinische Versorgung durch biomedizinische Forschung in Österreich vorangetrieben werden kann: Durch interdisziplinäre Kollaboration, Zugang zu den neuesten Technologien und die nötigen finanziellen Ressourcen, um solch umfangreiche und ehrgeizige Forschungsprojekte erfolgreich umzusetzen.“

Bilder im Anhang: 1. Ein aggressiver Hirntumor (Glioblastom), dargestellt auf Basis von Magnetresonanzdaten (© Karl-Heinz Nanning), 2. Mikroskopisches Bild eines Glioblastoms nach operativer Entfernung und Einfärbung für die neuropathologische Diagnostik (© Adelheid Woehrer), 3. Ein methyliertes DNA-Molekül. Epigenetische Veränderungen spielen eine Rolle beim Fortschreiten des Glioblastoms (© Christoph Bock), 4. Mikroskopisches Bild eines Glioblastoms mit individuell eingefärbten Immunzellen (© Adelheid Woehrer), 5. Eine Wissenschaftlerin am CeMM führt eine DNA-Methylierungsanalyse durch (© Wolfgang Däuble).

Die Studie „The DNA methylation landscape of glioblastoma disease progression shows extensive heterogeneity in time and space“ erschien in der Zeitschrift *Nature Medicine* am 27.08.2017. DOI: 10.1038/s41591-018-0156-x

Autoren: Klughammer J*, Kiesel B*, Roetzer T, Fortelny N, Kuchler A, Nanning KH, Furtner J, Sheffield NC, Datlinger P, Peter N, Nowosielski M, Augustin M, Mischkulnig M, Ströbel T, Alpar D, Erguener B, Senekowitsch M, Moser P, Freyschlag CF, Kerschbaumer J, Thomé C, Grams AE, Stockhammer G, Kitzwoegerer M, Oberndorfer S, Marhold F, Weis S, Trenkler J, Buchroithner J, Pichler J, Haybaeck J, Krassnig S, Mahdy Ali K, von Campe G, Payer F, Sherif C, Preiser J, Hauser T, Winkler PA, Kleindienst W, Würtz F, Brandner-Kokalj T, Stultschnig M, Schweiger S, Dieckmann K, Preusser M, Langs G, Baumann B, Knosp E, Widhalm G, Marosi C, Hainfellner JA, Woehrer A#, Bock C# (*Diese Autoren haben gleichberechtigte Beiträge geleistet; #Diese Autoren haben die Studie gemeinsam geleitet).

Förderung: Diese Studie wurde vom FWF der Wissenschaftsfonds, der Europäischen Union, der Österreichischen Akademie der Wissenschaften und dem ERC Europäischen Forschungsrat gefördert.

Christoph Bock ist Genom-Wissenschaftler und Forschungsgruppenleiter am CeMM und Gastprofessor an der MedUni Wien. Seine Ausbildung in den Bereichen Bioinformatik und Epigenetik hat er mit einem Dokortitel am Max-Planck-Institut für Informatik abgeschlossen, und er hat als Postdoc am Broad Institute und der Harvard-Universität in den USA gearbeitet. 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, leitet eine Arbeitsgruppe am Ludwig Boltzmann Institute for Rare and Undiagnosed Diseases (LBI-RUD) und ist Mitglied der Jungen Akademie der Österreichischen Akademie der Wissenschaften. Er erhielt wichtige Forschungspreise, darunter die Otto-Hahn-Medaille der Max-Planck-Gesellschaft, einen ERC Starting Grant und den Overton-Preis der International Society for Computational Biology (2017).

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

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

Adelheid Wöhrer ist als Fachärztin für Neuropathologie am Klinischen Institut für Neurologie der Medizinischen Universität Wien tätig. Ihre Forschung konzentriert sich auf primäre Hirntumore und kombiniert Epidemiologie und gewebebasierte Analysen. Neben ihrer Facharztausbildung schloss sie das Doktoratsstudium Klinische Neurowissenschaften (CLINS) als eine der ersten AbsolventInnen ab. In ihrer Dissertation beschäftigte sie sich mit der Implementierung eines landesweiten Hirntumorregisters in Österreich (Brain Tumor Epidemiology in Austria and the Austrian Brain Tumor Registry). 2013 wurde sie in Chicago zur europäischen Präsidentin des Brain Tumor Epidemiology Consortium (BTEC) gewählt.

<https://www.meduniwien.ac.at/hp/kin/>

<https://www.meduniwien.ac.at/hp/clins/>

Die **Medizinische Universität Wien (MedUni Wien)** ist eine der traditionsreichsten medizinischen Ausbildungs- und Forschungsstätten Europas. Mit rund 8.000 Studierenden ist sie heute die größte medizinische Ausbildungsstätte im deutschsprachigen Raum. Mit 5.500 MitarbeiterInnen, 26 Universitätskliniken und etlichen medizintheoretischen Zentren und hochspezialisierten Laboratorien zählt sie zu den bedeutendsten Forschungsinstitutionen Europas im biomedizinischen Bereich. Der klinische und forschende Schwerpunkt der Medizinischen Universität liegt auf den Themen Immunologie, Neurobiologie, Imaging, Onkologie und Herz-Kreislaufkrankungen. www.meduniwien.ac.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