

Narben im Genom: Mutationssignaturen geben Auskunft über Tumorentwicklung

Die Entstehung von Krebs wird durch eine Vielzahl an DNA-Mutationen verursacht. Diese hinterlassen charakteristische „Narben“, sogenannte Mutationssignaturen, im Genom, anhand derer prinzipiell die Art des Tumors und seine Entwicklungsgeschichte bestimmt werden könnte. Zweifelsfrei beweisen ließ sich das in Krebszellen bisher jedoch nicht, da im stark geschädigten Erbgut die charakteristischen Mutationsspuren verwischen. Mit Hilfe der CRISPR-Cas9-Technologie ist es ForscherInnen des Wellcome Trust Sanger Institutes, UK und des Wiener CeMM in einer gemeinsamen Studie nun erstmals gelungen, das Konzept der Mutationsspuren in der Zellkultur nachzuweisen. Die Ergebnisse wurden in Nature Communications veröffentlicht (DOI: 10.1038/s41467-018-04052-8).

(Wien, der 2. Mai 2018) Entwickelt sich aus einer normalen Körperzelle ein bösartiger Tumor, haben sich zuvor eine ganze Reihe an verheerenden Schäden angesammelt. Unkontrolliertes Wachstum, die Invasion benachbarter Gewebe und schließlich die Bildung von Metastasen sind das Resultat unzähliger Mutationen der DNA. Solche Anhäufungen an beschädigtem Erbgut werden meist durch schädliche Umwelteinflüsse, genetische Vorbelastungen, fehlgeleitete Enzymaktivität oder Fehler bei der Vervielfältigung oder der Reparatur der DNA hervorgerufen. Jede dieser ursprünglichen mutagenen Bedingungen hinterlässt ein charakteristisches Muster an DNA-Schäden, sogenannte Mutationssignaturen.

Anhand dieser „Narben“ im Genom ließen sich theoretisch die Entstehungsgeschichte eines Tumors ablesen und seine Eigenschaften bestimmen, für die Auswahl einer geeigneten Therapie wäre das ein wichtiger Beitrag. Mutationssignaturen eindeutig zu entziffern und mit der Entstehung von Krebs in Verbindung zu bringen, ist jedoch eine große Herausforderung, da die genetischen Spuren durch die große Zahl an DNA-Schäden, die ein Patient im Laufe seines Lebens anhäuft, verwischt werden. Selbst beste klinische Daten konnten bisher keine eindeutigen Resultate liefern.

Anders in der nun vorliegenden Studie, in der das Team von Joanna Loizou, Forschungsgruppenleiterin am CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, in Kollaboration mit ForscherInnen des Wellcome Trust Sanger Institute in Cambridge einen neuen Ansatz zur Anwendung gebracht hat: Anstatt in den Zellen von Krebspatienten nach Mutationssignaturen zu suchen, ließen die WissenschaftlerInnen diese im Laborversuch entstehen.

Für die Experimente verwendeten die Forschenden spezielle menschliche Zelllinien, die für die Genomeditierung mit CRISPR/Cas9 optimiert sind. In neun getrennten Ansätzen wurde damit jeweils ein anderes Gen für die DNA-Reparatur dieser Zellen zerstört und somit eine Ausgangsbedingung für die Entstehung von Krebs (und damit auch für Mutationssignaturen) geschaffen. Anschließend ließ man die Zellen einen Monat lang wachsen, isolierte ihre DNA und untersuchte sie. Mit speziell entwickelten Computeralgorithmen analysierten die WissenschaftlerInnen die Gesamtheit aller Mutationen, die sich in diesem Zeitraum im Genom der Zellen angesammelt hatten, und wurden tatsächlich fündig: Die Genome der unter kontrollierten Bedingungen gezüchteten Zellen waren beinahe identisch mit den vorhergesagten Mustern, die man auch in Krebszellen gefunden hatte.

„Unsere Ergebnisse bestätigen Mutationssignaturen für alle Klassen von Mutationen“ fasst Co-Studienleiterin Joanna Loizou die Ergebnisse zusammen. „Zum ersten Mal ist es damit gelungen, dieses theoretische Konzept in einem streng kontrollierten experimentellen Verfahren nachzuvollziehen.“ Einzelne Gendefekte können dabei mehr als eine Mutationssignatur hervorrufen, fügt Loizou hinzu. Und auch das Gegenteil wurde beobachtet, erklärt Michel Owusu, PhD Student in Loizou’s Labor und Co-Erstautor der Studie. „Eine Mutationssignatur muss nicht zwangsläufig einem Defekt in einem einzigen Gen entspringen, es können auch andere Gene, die an dem betroffenen DNA-Reparaturmechanismus beteiligt sind, dazu beitragen“, so Owusu.

Die Resultate der Studie bestätigen nicht nur ein analytisches Prinzip, mit dem die Krebsentwicklung beschrieben werden kann. Mutationssignaturen sind eine direkte Messgröße für spezifische Fehlfunktionen einer Zelle. Daher könnte man diese Spuren im Erbgut als Biomarker für die Charakterisierung von Tumoren verwenden, selbst wenn man deren ursächlichen Gendefekte nicht kennt. Mutationssignaturen wären damit ein neues diagnostisches Werkzeug für die präzise und personalisierte Behandlung von Krebs.

Bilder im Anhang: 1) Hap1 Zellen, gefärbt für verschiedene DNA-Schäden (gelb = fluoreszierender Antikörper gegen phosphoryliertes ATM; rot = fluoreszierender Antikörper gegen 53BP1, ein Regulator von NHEJ; blau = DAPI = DNA) © Michel Owusu / CeMM

Die Studie „Validating the concept of mutational signatures with isogenic cell models“ erschien am 1. Mai 2018 in der Zeitschrift *Nature Communications*, DOI: 10.1038/s41467-018-04052-8.

Autoren: Xueqing Zou*, Michel Owusu*, Rebecca Harris, Stephen P. Jackson, Joanna I. Loizou#, Serena Nik-Zainal# (*These authors contributed equally to this work # Corresponding authors)

Förderung: Die Studie wurde von der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, der Europäischen Kommission (Marie-Curie Career Integration Grant), dem Wissenschaftsfonds FWF, sowie dem Wellcome Trust gefördert.

Joanna Loizou absolvierte ihr Doktoratsstudium an der Universität Manchester/Sussex, bei Keith Caldecott. Während ihrer postdoktoralen Arbeit an der International Agency for Research on Cancer (IARC) der Weltgesundheitsorganisation WHO in Frankreich forschte sie an der Regulation und Bedeutung von epigenetischen Modifikationen bei der DNA Reparatur. Am London Research Institute (LRI) der Cancer Research UK (CR- UK) erforschte sie die DNA Reparatur in der Entwicklung des Immunsystems und in der Unterdrückung von Lymphomen. Joanna Loizou ist seit 2011 Forschungsgruppenleiterin am CeMM.

<http://cemm.at/research/groups/joanna-i-loizou-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

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

Eva Schweng
PR Manager

CeMM

Research Center for Molecular Medicine
of the Austrian Academy of Sciences
Lazarettgasse 14, AKH BT 25.3
1090 Vienna, Austria
Phone +43-1/40160-70 051
Fax +43-1/40160-970 000
eschweng@cemm.oeaw.ac.at
www.cemm.at