

**Sperrfrist: Montag, 27. Mai 2019, 17:00 Uhr**

## **Epigenetische Studie liefert neue Ansätze für Kombinationstherapien bei aggressiven Krebsarten**

**Eine aktuelle Studie des CeMM gibt Aufschluss darüber, wie das Zusammenspiel eines epigenetisch aktiven Proteins namens BRD4 mit dem Stoffwechsel-Enzym MTHFD1 die Genaktivität und das Zellwachstum steuert. Die Ergebnisse der Studie wurden nun im renommierten Fachjournal *Nature Genetics* veröffentlicht. Sie weisen den Weg für den zielgerichteten Einsatz von Kombinationstherapien bei aggressiven Krebserkrankungen.**

(Wien, 27.05.2019) Epigenetische Prozesse ermöglichen es Zellen, auf Veränderungen in ihrer Umgebung zu reagieren, indem sie die Aktivität ihrer Gene regulieren. Eines der Proteine, die dabei eine zentrale Rolle spielen, ist BRD4, ein gut charakterisierter „epigenetischer Leser“, der acetylierte Lysinsreste sowohl an Histon- als auch an Nicht-Histon-Proteinen erkennt und daran bindet. Schon 2016 hatten WissenschaftlerInnen rund um Stefan Kubicek am CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften erstmals ein zelluläres Reportersystem für die BRD4 Aktivität beschrieben. Nun gelang es den ForscherInnen, in diesem Zellmodell systematisch zu testen, wie sich der Verlust je

des einzelnen der rund 23,000 menschlichen Gene auf die Aktivität von BRD4 auswirkt. Überraschenderweise wurde dabei ein Zusammenspiel des Folat-Metabolismus mit der Genregulation entdeckt. Die Ergebnisse der Studie, an der u.a. auch Wissenschaftler des Instituts für Molekulare Pathologie (IMP) und der Medizinischen Universität Wien mitgewirkt haben, wurden nun im Fachblatt *Nature Genetics* publiziert (DOI: 10.1038/s41588-019-0413-z).

Moderne molekularbiologische Technologien ermöglichen es, in Genom-weiten genetischen Screens Populationen mutagenisierter Zellen zu generieren, sodass in jeder Zelle jeweils ein Gen ausgeschaltet ist. Die BRD4 Reporterzellen ermöglichten es dem Labor von Stefan Kubicek am CeMM, aus dieser Zellpopulation präzise jene Zellen auszuwählen, die sich so verhalten, als ob BRD4 inhibiert wäre. Durch Next Generation Sequencing konnten dann die ausgeschalteten Gene identifiziert werden. „Wir hätten erwartet, einen der klassischen epigenetischen Faktoren zu finden“, so Kubicek, „umso mehr hat es uns überrascht, dass der beste Treffer MTHFD1 war.“ Dieses Enzym ist in den Folsäure-Zyklus involviert, einem Vorgang, der - wie man dachte - nichts mit BRD4 zu tun haben könne. Dies umso mehr, als MTHFD1 hauptsächlich im Zellplasma vorkommt, während BRD4 im Zellkern arbeitet.

Zufall und Glück lieferten Erstautorin Sara Sdelci ein weiteres Puzzleteil, das die Ergebnisse bestätigte. Bei einer Konferenz traf sie Philipp Rathert aus Johannes Zuber's Labor am IMP, an dem auch zu BRD4 geforscht wird. Sara Sdelci: „Philipp Rathert hatte Daten generiert, die zeigen, dass MTHFD1 auch physisch an BRD4 bindet.“ In den darauffolgenden Versuchen hat

sich gezeigt, dass sich ein kleiner Teil des MTHFD1 Proteins auch im Zellkern findet. Durch die Interaktion mit BRD4 wird MTHFD1 an die DNA rekrutiert, und trägt so zur Genregulation bei.

Klinische Relevanz erhält die Studie von Sara Sdelci für Tumore, bei denen die Fehlregulation von BRD4 eine Rolle spielt. Einerseits sind Tumore bekannt, die direkt durch genetische Veränderungen am BRD4 Gen angetrieben werden, andererseits trägt BRD4 in einer Vielzahl weiterer Krebserkrankungen über seine Rolle in der Genexpression zum Zellwachstum bei. Dementsprechend haben Pharmafirmen hochaktive BRD4 Inhibitoren entwickelt, die momentan gerade in klinischen Studien getestet werden. Doch in der Praxis reicht eine Therapie, die auf nur einer Substanz basiert, oft nicht aus.

Die Entdeckung des Zusammenspiels von BRD4 und dem Enzym MTHFD1 aus dem Folsäure Metabolismus verspricht neue Ansätze in der Krebstherapie, insbesondere bei der Behandlung besonders aggressiver Tumore. Antifolate, also Stoffe, die den Folsäurezyklus hemmen, werden schon seit mehr als 70 Jahren in der Krebstherapie und auch gegen Krankheiten wie rheumatoide Arthritis eingesetzt. Die neue Studie zeigt, dass die Antifolate mit BRD4-Inhibitoren kombiniert werden können, und so (besonders aggressive) Tumore noch effektiver bekämpft werden können. Die Ergebnisse könnten auch dazu beitragen, Therapien zielgerichtet einzusetzen. „Allenfalls können aufgrund unserer Erkenntnisse auch Patienten ausgewählt werden, die aufgrund ihres Folsäurelevels und ihrer Genetik besonders gut auf BRD4 Inhibitoren ansprechen“, so Stefan Kubicek.

**Die Studie** „MTHFD1 interaction with BRD4 links folate metabolism to transcriptional regulation“ wurde am 27.05.2019 in *Nature Genetics* veröffentlicht. DOI: 10.1038/s41588-019-0413-z.

**Autoren:** Sara Sdelci, André F. Rendeiro, Philipp Rathert, Wanhui You, Jung-Ming G. Lin, Anna Ringler, Gerald Hofstätter, Herwig P. Moll, Bettina Gürtl, Matthias Farlik, Sandra Schick, Freya Klepsch, Matthew Oldach, Pisanu Buphamalai, Fiorella Schischlik, Peter Májek, Katja Parapatics, Christian Schmidl, Michael Schuster, Thomas Penz, Dennis L. Buckley, Otto Hudecz, Richard Imre, Schuang-Yan Wang, Hans Michael Maric, Robert Kralovics, Keiryn L. Bennett, Andre C. Müller, Karl Mechtler, Jörg Menche, James E. Bradner, Georg E. Winter, Kristaps Klavins, Emilio Casanova, Christoph Bock, Johannes Zuber, Stefan Kubicek

**Die Studie wurde finanziert durch** Fördermittel des Bundesministerium für Digitalisierung und Wirtschaftsstandort, der Österreichischen Nationalstiftung für Forschung, Technologie und Entwicklung, des Österreichischen Wissenschaftsfonds (FWF) und des European Research Council (ERC) im Rahmen des Horizon 2020 Programms.

**Sara Sdelci** führte diese Forschungsarbeit als Senior Postdoctoral Fellow am CeMM durch. Seit Januar 2019 ist sie Gruppenleiterin am *Centre for Genomic Regulation (CRG)* in Barcelona. Sie hat einen PhD in Biomedizin des Institute for Research in Biomedicine, Barcelona, und einen BSc und MSc in medizinischer Biotechnologie der Universität Florenz.

**Stefan Kubicek** ist Forschungsgruppenleiter am CeMM und leitet das gleichnamige Christian Doppler Laboratory for Chemical Epigenetics and Antiinfectives. Außerdem führt er das Programm für Chemical Screening und PLACEBO (Platform Austria for Chemical Biology), und die Proteomics and Metabolomics Facility am CeMM.

**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.oeaw.ac.at](http://www.cemm.oeaw.ac.at)

#### **Rückfragen & Kontakt:**

Eva Schweng, MAS

Public Relations Manager  
CeMM Research Center for Molecular Medicine  
of the Austrian Academy of Sciences

Tel.: 01/ 40 160 70 051  
eschweng@cemm.oeaw.ac.at  
Lazarettgasse 14, AKH BT 25.3,  
1090 Wien

[www.cemm.oeaw.ac.at](http://www.cemm.oeaw.ac.at)