

Krebsauslösende Strukturvariationen des Genoms

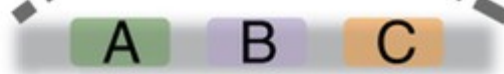
Genomweite Sequenzanalysen zeigen, dass umfangreiche strukturelle Veränderungen in den Chromosomen bei der Entstehung vieler Krebsformen eine entscheidende Rolle spielen. Die Arbeitsgruppe von Dr. Jan Korbel am Europäischen Molekularbiologischen Laboratorium in Heidelberg hat bei Hirntumoren des Kindesalters und bei früh auftretenden Prostatakarzinomen solche krebsauslösenden Chromosomenaberrationen untersucht.

Veränderungen im Erbgut, die sich nicht auf einzelne DNA-Basen (Punktmutationen) beschränken, sondern zu großräumigen einschneidenden Chromosomen-Rearrangements führen, kennt man seit langem. Dazu zählen Deletionen, Inversionen, Duplikationen und Amplifikationen sowie Strangbrüche und anschließende Fusionen in veränderter Anordnung. In welchem Umfang derartige Strukturvariationen aber bei menschlichen Krebskrankheiten auftreten, wird erst durch die in den letzten Jahren möglich gewordenen systematischen Sequenzierungen ganzer menschlicher Genome deutlich.

Human chromosome



Reference



Deletion



Insertion



Inversion



Tandem duplication



Dispersed duplication



Copy-number variant



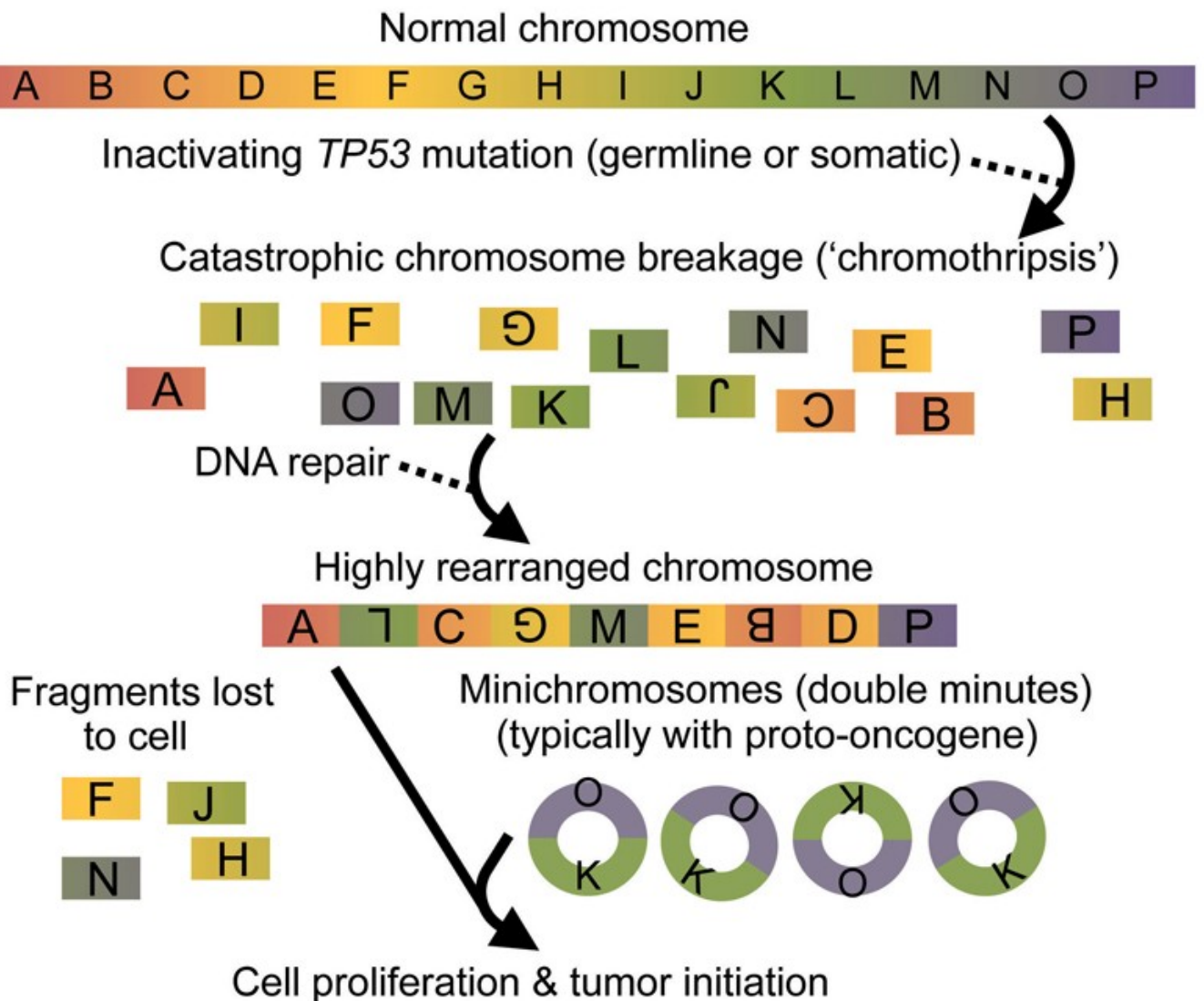
Verschiedene Typen von Chromosomenvariationen

© EMBL

Mit einer Kombination von experimentellen und rechnerischen Ansätzen untersucht die Arbeitsgruppe von Dr. Jan Korbelt am Europäischen Molekularbiologischen Laboratorium (EMBL) die Dynamik des Genoms und die bei Krebs auftretenden Strukturvariationen. Mit modernsten Methoden des „next-generation sequencing“ kartieren die Forscher als Teilnehmer des „1000 Genomes Consortium“ (in dem die Genvariationen verschiedener Menschengruppen weltweit analysiert werden) die DNA von zweitausend Individuen, um Einblick in die Mechanismen zu gewinnen, die zu den Strukturvariationen im Genom und der Entstehung von Mutations-„Hotspots“ führen. Im Internationalen Krebsgenom-Konsortium (ICGC) arbeiten Korbelt und sein Team mit Wissenschaftlern des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) und des Universitätsklinikums Heidelberg zusammen, um die krebsauslösenden genetischen Ursachen zu erforschen. Dabei wurden Mechanismen gefunden, an die man vor wenigen Jahren noch kaum hat denken können.

Chromothripsis beim Medulloblastom

Das Medulloblastom ist ein hochmaligner Hirntumor des Kindesalters - in den westlichen Industrieländern nach Verkehrsunfällen überhaupt die zweithäufigste Todesursache von Kindern. Bei einem kleinen Mädchen und seinem Bruder, die an aggressiven Tumoren erkrankt waren, fand Prof. Dr. Andreas Kulozik von der Onkologischen Abteilung des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin am Universitätsklinikum Heidelberg in ersten genetischen Tests die gleiche Mutation im Gen p53 - und zwar in all ihren Körperzellen, nicht nur den Krebszellen. Die Mutation war demnach von den Eltern vererbt und nicht erst später von den Tumorzellen erworben.



Schema des Mechanismus der p53-induzierten Chromothripsis
© EMBL

Als die Wissenschaftler aus Korbels Team am EMBL die Sequenzdaten des Mädchens genauer analysierten, fanden sie ein genomisches Chaos, wie sie es noch nie gesehen hatten: Ein Chromosom war anscheinend regelrecht explodiert in zahllose Fragmente und dann irgendwie wieder zusammengesetzt worden - dabei fehlten manche Stücke ganz, andere waren in falscher Reihenfolge verbunden. Man sollte erwarten, dass Zellen mit derart massiven DNA-Schäden durch Apoptose (programmierten Zelltod) absterben. Das war aber offenbar nicht der Fall. Das Phänomen war erstmals kurz zuvor beschrieben und als „Chromothripsis“ („chromo“ für Chromosom und „thripsis“ griechisch für: in Stücke zerschmettert) bezeichnet worden. Korbel und seine Mitarbeiter, die

zusammen mit den Arbeitsgruppen von PD Dr. Stefan Pfister und Prof. Dr. Peter Lichter am DKFZ erstmals das gesamte Genom von Medulloblastomen (im Rahmen des ICGC-Forschungsprojektes PedBrain Tumor) sequenziert hatten, untersuchten nun 98 weitere Fälle von Medulloblastomen. Das Ergebnis ist hoch signifikant: Bei allen Patienten, die eine vererbte p53-Mutationen aufwiesen, fanden sie Chromothripsis - bei Tumorproben mit intaktem p53 dagegen nicht.

Spekulationen um p53

Das vom Gen p53 kodierte p53-Protein (genannt nach seinem Molekulargewicht von ca. 53kDa) ist bereits seit Jahrzehnten als ein sogenannter Tumorsuppressor, der das Wachstum von Krebszellen unterdrückt, bekannt. Heute weiß man, dass p53 mithilft, die Endstücke der Chromosomen (Telomere) vor Abnutzung zu schützen, und es als „Wächter des Genoms“ darüber wacht, dass Zellen, die zu viele DNA-Schäden aufweisen, sich nicht mehr teilen, sondern in Apoptose- oder Seneszenz-(Zellalterungs-)Programme getrieben werden.



Dr. Jan Korbelt
© Thijs Rooimans, NBIC

Auf dem Jahrestreffen des Nationalen Genomforschungs-Netzwerks am DKFZ im Dezember 2012 erklärte Jan Korbelt, wie er sich den Zusammenhang zwischen den beobachteten p53-Mutationen, der Chromothripsis und der Entstehung des Medulloblastoms vorstellt. Wenn p53 defekt ist und die Telomere beschädigt sind, könnten Chromosomen an ihren Enden miteinander verkleben und bei der Mitose in verschiedene Richtungen gezogen werden. Wird die Zugkraft zu stark, könnten die Chromosomen fragmentiert werden - wie die einzelnen Glieder einer zerrissenen Kette. Beim anschließenden Versuch der zellulären DNA-Reparaturmaschinerie, den Schaden zu flicken, blieben einzelne Genomfragmente liegen und andere würden in falscher Anordnung zusammengefügt.

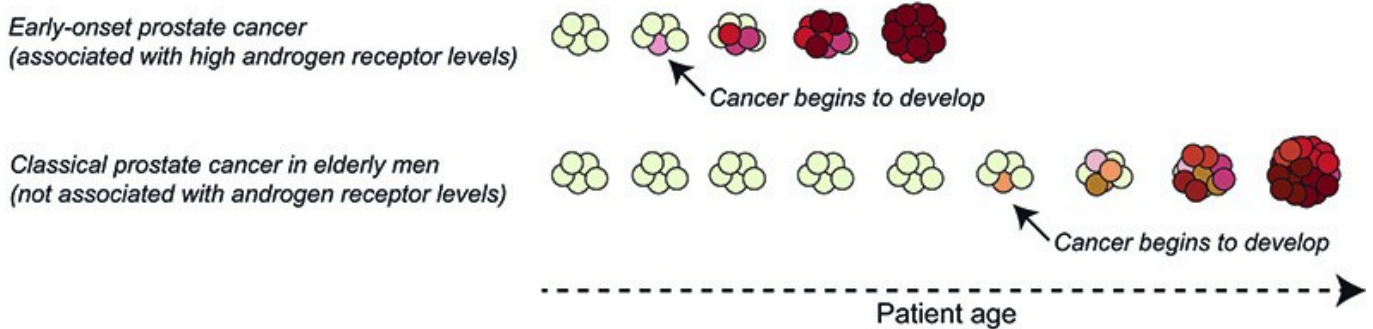
Zudem kann ein defektes p53 seiner Rolle als Wächter des Genoms nicht mehr nachkommen, und ein nach Chromothripsis schlecht wieder zusammengefügt Chromosom bliebe unbemerkt, spekulierte Korbelt. Onkogene könnten beim Rearrangement an Promotoren gebunden und aktiviert werden. Die Zelle würde sich unkontrolliert teilen und einen Tumor initiieren. Um die Zusammenhänge zwischen p53-Mutationen, Chromothripsis und Krebsentstehung zu verstehen, ist aber noch viel Forschungsarbeit notwendig.

Auch so schon haben die Befunde unmittelbare medizinische Konsequenzen. „Wenn wir in den Tumorzellen Anzeichen von Chromothripsis finden, schauen wir vor einer Therapieentscheidung jetzt nach p53“, erklärte Stefan Pfister. Falls erbliche p53-Mutationen vorliegen, kann das DNA-Reparatursystem auch in den gesunden Zellen geschädigt sein. Bei einer an der DNA ansetzenden Behandlung mit Zytostatika oder Bestrahlung besteht in einer solchen Situation eine erhöhte Gefahr, dass gesunde Zellen in Krebszellen transformiert werden und Sekundärtumoren entstehen. Der Arzt muss dann abwägen, ob er sich nicht für eine weniger intensive und weniger DNA-schädigende Therapie entscheiden soll.

Etwa zwei bis drei Prozent aller Krebsfälle werden Korbels Schätzungen zufolge durch Chromothripsis hervorgerufen. Bei akuter myeloischer Leukämie, einem aggressiven Blutkrebs, fanden die Forscher bereits Hinweise auf einen ähnlichen Zusammenhang zwischen erblichen p53-Mutationen und Chromothripsis.

Fusionsgene verursachen Prostatakrebs im jüngeren Alter

Novel tumor-onset model (tumor initiates at *different age*, and develops with *similar speed*)



Schema der Entstehung von „frühem“ und „klassischem“ Prostatakarzinom
© Joachim Weischenfeldt, EMBL

Einer anderen krebsauslösenden Strukturvariation des Genoms sind die Forscher beim Prostatakarzinom auf die Spur gekommen. Dieser Krebs - in Deutschland die häufigste Tumorkrankheit und nach Lungenkrebs die zweithäufigste Krebstodesursache bei Männern - tritt vor allem im hohen Lebensalter auf. In etwa zwei Prozent der Fälle sind aber auch Männer unter 50 Jahren betroffen. In einem weiteren ICGC-Forschungsprojekt („The genomes of early onset prostate cancers“) in Kooperation mit anderen Forschungsgruppen in Heidelberg, Berlin und Hamburg (siehe BIOPRO-Artikel vom 19.11.2012: „Suche nach den genetischen Ursachen des Prostatakarzinoms“) fand das Team um Jan Korbel heraus, dass diese „frühen“ Prostatakarzinome durch einen anderen Mechanismus ausgelöst werden als die spät auftretenden Tumoren. Im Vergleich zu letzteren zeigten die frühen Tumoren relativ wenige genomische Variationen, aber diese führten zu weitreichenden Strukturveränderungen der Chromosomen.

Nachgewiesen wurde der Austausch langer DNA-Segmente zwischen verschiedenen Chromosomen, wodurch Gene, die normalerweise unabhängig voneinander sind, miteinander zu sogenannten „Fusionsgenen“ verknüpft wurden. Betroffen sind vor allem Gene, die durch Androgene - männliche Geschlechtshormone wie Testosteron - beeinflusst werden. Durch die Rearrangements können diese Gene mit starken Promotoren beziehungsweise Onkogenen fusioniert werden. Die zuvor inaktiven Gene können so durch androgene Hormone aktiviert werden und die Entstehung des Krebses auslösen.

Die Aktivierung durch männliche Geschlechtshormone war anscheinend auf Mutationen beschränkt, die spezifisch bei frühen Prostatakarzinomen auftraten. Bei den älteren wurde kein derartiger Einfluss durch Androgene nachgewiesen. Offensichtlich handelt es sich um zwei unterschiedliche

Mechanismen der Tumorentstehung. Um die Hypothese von der Bedeutung androgener Hormone bei der Entstehung von frühem Prostatakrebs zu untermauern, wurde der Gehalt an Testosteron-Rezeptoren bei 10.000 Prostatakrebs-Biopsien gemessen. Es zeigte sich, dass die Rezeptorkonzentration bei Männern über 50 Jahren kräftig abnimmt und daher männliche Geschlechtshormone mit zunehmendem Alter eine immer geringere Rolle bei der Krebsentstehung spielen.

Nach der Einschätzung von Prof. Dr. Holger Sültmann vom DKFZ, dem Sprecher des Prostatagenom-Projektes des ICGN, wäre es das erste Mal, dass bei einer häufigen Krebserkrankung ein altersabhängiger Entstehungsmechanismus gefunden wurde. Jedenfalls stützen diese Befunde die Schlussfolgerung, dass Androgene die Prostatakrebs-Entstehung bei jüngeren, nicht aber bei älteren Patienten auslösen. Weitere Untersuchungen über die medizinische Bedeutung des Testosteronspiegels sind aber notwendig. Die Forscher erhoffen sich, dass die Ergebnisse zu neuen Strategien für die Diagnose, Prävention und eventuell sogar Therapie der unterschiedlichen Arten des Prostatakrebses führen werden.

Publikation:

Joachim Weischenfeldt et al.: Integrative genomic analyses reveal androgen-driven somatic alteration landscape in early-onset prostate cancer. *Cancer Cell* 23(2), 159-170; 2013.

Genome Sequencing of Pediatric Medulloblastoma Links Catastrophic DNA Rearrangements with TP53 Mutations, *CELL* 2012 Jan 20; 148(1):59-71

Fachbeitrag

04.03.2013

EJ

BioRN

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

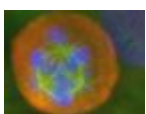
Weitere Informationen

- ▶ [Suche nach den genetischen Ursachen des Prostatakarzinoms](#)

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Krebstherapie und Krebsdiagnostik



Krebserkrankungen – Grundlagenforschung, Erfolge und Trends

EMBL

