

»Erdbeben« im Erbgut von Krebserkrankungen

Studie: Entstehung komplexer Veränderungen in Krebszellen-Erbgut

Krebs entsteht durch Veränderungen im Erbgut von Körperzellen. In vielen Fällen handelt es sich hierbei um punktuelle Gen-Veränderungen, jedoch kommt es häufig auch zu einer Vervielfältigung („Amplifikation“) von Krebsgenen. Diese Gene liegen dann nicht, wie in normalen Zellen, in zwei Kopien vor, sondern in 20, 100 oder gar 500 Kopien, was wiederum zu einer starken Erhöhung ihrer Aktivität führt und damit zur Entstehung von Tumoren beiträgt. Über die Entwicklung solcher Amplifikationen ist bislang wenig bekannt. In einer aktuellen Studie untersuchten Forschende der [Abteilung für Experimentelle Pädiatrische Onkologie](#) der Medizinischen Fakultät und der Uniklinik Köln die Entstehung hoch-komplexer Amplifikationen in Krebszellen. Die Ergebnisse der kooperativen Studie wurden nun im renommierten Wissenschaftsjournal Nature Genetics veröffentlicht.

Neben extremen Schwankungen der Kopienzahl fanden die Forschenden in diesen Amplifikationen eine stark veränderte Abfolge der normalen DNA-Sequenz mit zahlreichen Umlagerungen innerhalb des DNA-Strangs. Da das chaotische Bild dieser Amplifikationen den Wellen eines Seismogramms bei einem Erdbeben ähnelt, haben die Forschenden diesen Veränderungen den Namen „seismische Amplifikationen“ gegeben. Durch detaillierte Analyse der Struktur dieser Amplifikationen konnten sie einen Mechanismus entschlüsseln, der zeigt, wie diese Veränderungen in der Tumorevolution zustande kommen.

Zu Beginn zerfällt ein Teil eines oder mehrerer Chromosomen in viele kleine Fragmente, ein Ereignis, das „Chromothripsis“ genannt wird und bekanntermaßen im Erbgut bösartiger Tumoren auftreten kann. Einige der so entstandenen DNA-Fragmente schließen sich nachfolgend zu DNA-Ringen zusammen, während andere Teile verloren gehen. Innerhalb der DNA-Ringe erfolgt anschließend eine sogenannte zirkuläre Rekombination, bei der es zu zahlreichen Umlagerungen und einer unregelmäßigen Vervielfältigung von DNA-Fragmenten kommt, wodurch das komplexe und charakteristische Bild der seismischen Amplifikationen entsteht. Der Grad der Komplexität hängt davon ab, wie viele Runden der zirkulären Rekombination ablaufen. Die Forschenden konnten außerdem zeigen, dass sich die DNA-Ringe manchmal wieder in Chromosomen re-integrieren und auf diese Weise stabilisieren. In anderen Fällen verbleiben die DNA-Ringe in ihrer zirkulären Form, werden als solche weiter vervielfältigt und liegen schließlich zu hunderten im Kern der Tumorzellen vor.

Das Phänomen der seismischen Amplifikation tritt in Krebszellen häufig auf. „Wir haben zunächst Neuroblastome untersucht“, berichtet Dr. Carolina Rosswog, Erstautorin der Studie und Fachärztin in der [Klinik für Kinder- und Jugendmedizin](#). Hierbei handelt es sich um bösartige Tumoren des peripheren Nervensystems, die im frühen Kindesalter auftreten. Seismische Amplifikationen ließen sich in etwa einem Viertel der Neuroblastome nachweisen und betrafen häufig bekannte Krebsgene, wie MYCN, MDM2 und CDK4. Hierauf untersuchten die Forschenden knapp 2.700 Tumoren anderer Krebsarten und stellten fest, dass etwa 10 Prozent aller Fälle „Erdbeben“ im Erbgut aufweisen. Als Ergebnis dieser Veränderungen kommt es – ähnlich wie beim Neuroblastom – auch in anderen Krebserkrankungen zumeist zu einer starken Aktivierung von Krebsgenen.

Aufgrund der hohen Komplexität seismischer Amplifikationen waren umfangreiche und

rechenintensive Simulationen notwendig. „Mit ihrer Hilfe konnten wir belegen, dass unser Evolutions-Modell zu Veränderungen führt, die mit den realen Amplifikationen in Tumoren übereinstimmen“, sagt Dr. Christoph Bartenhagen, Co-Erstautor der Veröffentlichung und wissenschaftlicher Mitarbeiter im Bereich Experimentell Pädiatrische Onkologie. „Mit dem Modell zur Evolution genomischer „Erdbeben“ kann die Entstehung einer großen Gruppe von hochkomplexen strukturellen Veränderungen in Krebszellen erklärt werden“, erläutert Univ.-Prof. Dr. Matthias Fischer, Leiter der Abteilung und Letztautor der Studie. „Ein besseres Verständnis der Entstehung von Krebs-auslösenden genetischen Veränderungen ist wichtig, um vorbeugende Maßnahmen oder neue Behandlungsstrategien entwickeln zu können.“

Originalarbeit: <https://www.nature.com/articles/s41588-021-00951-7>