

## Mehrfach ausgezeichnet: Münchner Forscher entdecken bedeutenden Wachstumsregulator für die Entstehung von Leberkrebs

**Leberkrebs weist in der westlichen Welt eine steigende Inzidenz auf und gehört inzwischen zu den zehn häufigsten Tumorerkrankungen weltweit. Trotz bereits großer Fortschritte in Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms (HCC), belegt es weiterhin den vierten Platz unter allen tumorassoziierten Todesfällen. Im Rahmen eines von der Wilhelm Sander-Stiftung geförderten Forschungsprojektes an der Technischen Universität München haben Forscher um Daniel Hartmann nun die Rolle des Regulators Brg1 in Zellwachstumsprozessen sowie seinen Einfluss auf die Entstehung von Leberzirrhose und HCC erforscht und wurden dafür mit zwei renommierten Forschungspreisen ausgezeichnet.**

Chronische Lebererkrankungen können zu Leberzirrhose führen, die wiederum als einer der Hauptrisikofaktoren für die Entstehung von Leberkrebs gilt. Dementsprechend sind die Erforschung ihrer jeweiligen Entstehungsmechanismen sowie die Entwicklung neuer Therapieoptionen zur gezielten Behandlung von Leberzirrhose und HCC von enormer Bedeutung. Im Rahmen eines von der Wilhelm Sander-Stiftung geförderten Forschungsprojektes befasste sich die Arbeitsgruppe von Dr. med. Dr. rer. nat. Daniel Hartmann an der Klinik und Poliklinik für Chirurgie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München in diesem Zusammenhang mit der Rolle des sogenannten „Chromatin-Remodeling-Komplexes SWI/SNF“ bei der Leberzirrhose und beim HCC.

Chromatin-Remodellierung (engl. chromatin remodeling) beschreibt die dynamische Regulation von Genen mithilfe spezifischer Enzyme und durch spezielle Chromatin-Remodeling-Komplexe. Durch letztere werden die Proteine des Zellkerns restrukturiert und somit die Genaktivität (Genexpression) kontrolliert. Da die Chromatin-Remodellierung die Aktivität von Genen variieren kann ohne die Abfolge der DNA-Sequenz zu ändern, zählt sie zur sogenannten Epigenetik. Des Weiteren wirken epigenetische Markierungen an der DNA auf die Chromatin-Remodellierung ein. Neben der aktiven Regulation bei der Genexpression verleiht die dynamische Remodellierung dem Chromatin epigenetische Rollen bei verschiedenen biologischen Schlüsselprozessen, wie z. B. DNA-Replikation und DNA-Reparatur. Abweichungen bei der Chromatin-Remodellierung können mit menschlichen Krankheiten, insbesondere Krebserkrankungen, assoziiert werden. Somit stellt die Chromatin-Remodellierung einen wichtigen Ansatz bei der Entwicklung therapeutischer Strategien zur Behandlung verschiedener Krebsarten dar.

„Brahma-related gene-1 (Brg1)“ ist eine katalytische Untereinheit des SWI/SNF-Chromatin-Remodeling-Komplexes und in Wachstumsprozesse von Leberzellen involviert. Nach einer Leberschädigung wird die Leberregeneration aktiviert und führt zu einem beschleunigten Zellwachstum (Proliferation). Im HCC ist Brg1 nachweislich mutiert und wird daher vermehrt exprimiert. Die hieraus resultierenden Effekte sind bisher unklar. Bedeutendes Ziel des Forschungsprojektes von Daniel Hartmann und seinem Team war es daher, den Effekt des Wachstumsfaktors Brg1 auf die Zellproliferation im Kontext der Leberkrebsentstehung zu untersuchen.

Im Rahmen der wissenschaftlichen Analysen der Arbeitsgruppe wurde die Brg1-Expression in humanen Lebergewebeproben und Zelllinien zunächst auf RNA- und Proteinebene analysiert und schließlich in verschiedenen Zelllinien herunterreguliert. Anschließend wurde der Effekt auf Zellwachstum und entsprechende Zielgene in vitro analysiert. In den HCC-Proben fand sich eine erhöhte Brg1-Expression gegenüber nicht tumorbefallenen Lebergewebeproben. Nach Ausschaltung (Suppression) von Brg1 zeigten die Zelllinien eine geringere Proliferationsrate und die Zielgene des Zellzyklus eine verminderte Expression.

Die aus den Versuchen gewonnenen Erkenntnisse bekräftigten die Hypothese eines wachstumsfördernden Effekts der Überexpression von Brg1 im HCC. Zudem gelang es, Gene zu identifizieren, die durch Brg1 während der Leberkrebsentstehung verändert werden. Dies könnte neue therapeutische Behandlungsmöglichkeiten beim HCC eröffnen (siehe hierzu: Kaufmann et al. PloS one 12.7 2017: e0180225).

Zusätzliche Untersuchungen zur Rolle von Brg1 in einem Operationsmodell mit einem sogenannten „Hepatozyten-spezifischen Brg1-Knockout“ bestätigten die zuvor gewonnenen Erkenntnisse. Die Ausschaltung von Brg1 führte zu einer deutlich verringerten Leberregeneration durch Wachstumshemmung der Leberzellen. Des Weiteren war die Expression einiger den Zellzyklus regulierender Gene deutlich niedriger nach Brg1-Ausschaltung. Diese Ergebnisse unterstrichen die wichtige Rolle von Brg1 bei der Leberregeneration durch Förderung des Zellwachstums nach Leberschädigung. Entsprechend führte dies zu neuen molekularen Erkenntnissen, die das Verständnis für mögliche Interventionen dieses Komplexes zur Förderung der Leberreparatur und -regeneration verbessern können (siehe hierzu: Wang et al. Scientific Reports 2019; 9.1, 2320).

Die Bedeutung der Forschungsergebnisse der Arbeitsgruppe um Daniel Hartmann wurde zudem jüngst durch die Verleihung zweier renommierter Forschungspreise unterstrichen:

Baocai Wang, Mitarbeiterin der Forschungsgruppe an der Klinik und Poliklinik für Chirurgie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, erhielt in diesem Zusammenhang den renommierten Walter Brendel-Preis 2019 der Vereinigung der Bayerischen Chirurgen e. V. für ihre Arbeiten zur Untersuchung des Einflusses des epigenetischen Regulators Brg1 bei der Entwicklung einer Leberzirrhose. Alljährlich verleiht die Vereinigung den mit 2.000 Euro dotierten Walter Brendel-Preis für den inhaltlich und rhetorisch besten Vortrag eines/r nichthabilitierten Chirurgen/in im Bereich der Grundlagenforschung. Die Preisverleihung fand im Rahmen der Abschlussveranstaltung der 96. Jahrestagung der Vereinigung der Bayerischen Chirurgen e. V. in Bamberg statt.

Forschungsgruppenleiter Daniel Hartmann erhielt selbst den renommierten Ferdinand-Sauerbruch-Forschungspreis 2018 für seine Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der Regulation der Leberregeneration und Hepatokarzinogenese. Ziel des mit 2.500 Euro dotierten Preises ist die Anerkennung und Förderung herausragender wissenschaftlicher Arbeiten jüngerer Chirurgen. Er wird gestiftet von der Berliner Chirurgischen Gesellschaft und dem Förderkreis Ferdinand Sauerbruch e. V. und wurde feierlich auf der 43. Jahrestagung der Gesellschaft in Berlin überreicht.

Die Wilhelm Sander-Stiftung hat dieses Forschungsprojekt mit rund 110.000 Euro unterstützt. Stiftungszweck ist die Förderung der medizinischen Forschung, insbesondere von Projekten im Rahmen der Krebsbekämpfung. Seit Gründung der Stiftung wurden insgesamt über 236 Millionen Euro für die Forschungsförderung in Deutschland und der Schweiz ausbezahlt. Damit ist die Wilhelm Sander-Stiftung eine der bedeutendsten privaten Forschungsstiftungen im deutschen Raum. Sie ging aus dem Nachlass des gleichnamigen Unternehmers hervor, der 1973 verstorben ist.

### **Originalpublikation:**

Kaufmann B, Wang B, Zhong S, Laschinger M, Patil P, Lu M, Assfalg V, Cheng Z, Friess H, Hüser N, von Figura G, Hartmann D. BRG1 promotes hepatocarcinogenesis by regulating proliferation and invasiveness. PLoS One. 2017 Jul 12;12(7):e0180225. doi: 10.1371/journal.pone.0180225. eCollection 2017.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28700662>

Wang B,2, Kaufmann B, Engleitner T, Lu M, Mogler C, Olsavszky V, Öllinger R, Zhong S, Geraud C, Cheng Z, Rad RR, Schmid RM, Friess H, Hüser N, Hartmann D, von Figura G. Brg1 promotes liver regeneration after partial hepatectomy via regulation of cell cycle. Sci Rep. 2019 Feb 20;9(1):2320. doi: 10.1038/s41598-019-38568-w.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30787318>

**Weitere Informationen:**

<https://wilhelm-sander-stiftung.de/>

<http://www.chir.med.tum.de/>