

Reparaturdefekt führt zu Chaos im Erbgut

Wissenschaftler im Deutschen Krebsforschungszentrum fanden nun eine Ursache für die erst seit wenigen Jahren bekannten Chromosomen-Katastrophen, die bei vielen Krebsarten auftreten: Ist ein wichtiges DNA-Reparatursystem der Zellen ausgefallen, so begünstigt dies die Fragmentierung und den fehlerhaften Zusammenbau des Erbguts. Krebszellen mit einem solchen Reparatur-Defekt lassen sich nun möglicherweise durch eine bestimmte Wirkstoffgruppe bekämpfen.

Erst vor wenigen Jahren haben Wissenschaftler, unter anderen im Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), ein neues Schadensbild im Erbgut von Krebszellen beschrieben: Bei einer besonders aggressiven Art von kindlichen Hirntumoren entdeckten sie ein beispielloses Chaos im Zellkern. Abschnitte einzelner Chromosomen waren an unzähligen Stellen zerbrochen und regelwidrig wieder zusammengebaut, so dass ganze Teile fehlten, andere dagegen vervielfältigt oder in falscher Orientierung eingebaut waren. Diese Chromosomen-Katastrophe unterschied sich von allen bisher bekannten Erbgutdefekten in Tumoren.

Ein solches Desaster im Erbgut, das bei etwa zwanzig bis dreißig Prozent aller Krebserkrankungen auftritt, bezeichnen Wissenschaftler mit dem Begriff Chromothripsis. Der Auslöser dafür war bislang weitgehend unverstanden. Nun konnten Aurelie Ernst und ihr Team im Deutschen Krebsforschungszentrum zeigen, dass der Ausfall bestimmter Erbgut-Reparatursysteme eine der Ursachen für das Chromosomen-Chaos ist.

Vielerlei Umwelteinflüsse, etwa UV-Strahlen, schädigen die DNA. Zellen haben ein ganzes Arsenal an Mechanismen auf Lager, um solche Defekte zu reparieren. Was passiert, wenn eines dieser Reparatursysteme ausfällt? Das prüfte das Team von Aurelie Ernst an besonderen Mäusen. Bei diesen Tieren waren die Werkzeuge, mit denen die Zelle gebrochene DNA-Doppelstränge wieder zusammenflickt, genetisch ausgeschaltet – und zwar gezielt nur in den Nerven-Vorläuferzellen.

Die so veränderten Mäuse entwickelten bösartige Hirntumoren (Medulloblastome und hochgradige Gliome), die in hoher Frequenz das Chromosomen-Chaos aufwiesen. Den Forschern fiel dabei auf, dass dies fast immer mit Vervielfältigungen des Myc-Oncogens einhergeht, das als starker Treiber des Zellwachstums bekannt ist. „Wenn die DNA-Reparatur defekt ist und Myc trotzdem die Teilung dieser geschädigten Zellen ankurbelt, ist das Risiko besonders hoch, dass es zu Chaos im Erbgut kommt“, erklärt die Genomforscherin.

Gilt dieser Zusammenhang zwischen defekter Erbgutreparatur und Chromosomen-Chaos auch für Krebserkrankungen des Menschen? Aurelie Ernst und ihr Team können dies für Hirntumoren, Melanome und Brustkrebs bestätigen. Auch die Beteiligung des krebsfördernden Myc fanden die Forscher in den menschlichen Tumoren.

„Das durch Reparaturdefekte ausgelöste Chromosomen-Chaos wirkt auf den ersten Blick erschreckend“, erklärt Aurelie Ernst. „Aber es gibt Möglichkeiten, Krebszellen mit solchen Defekten gezielt zu bekämpfen: Dazu schaltet man mit Medikamenten zusätzlich ein weiteres wichtiges DNA-Reparatursystem aus. Dann häufen sich so viele Erbgut-Schäden an, dass die Zelle nicht überleben kann. Gesunden Zellen dagegen, die über alle ihre Reparatursysteme verfügen, machen diese Medikamente nichts aus.“

Mit den so genannten PARP-Inhibitoren stehen bereits heute zugelassene Wirkstoffe zur Verfügung, die ein zentrales DNA-Reparatursystem blockieren. Möglicherweise lassen sich auch noch weitere Wirkstoffe entwickeln, die an anderen DNA-Reparaturenzymen ansetzen. „Wenn bei der Analyse des Tumorerbguts eines Patienten Hinweise auf Chromothripsis entdeckt werden, könnte in Zukunft eine Behandlung mit PARP-Inhibitoren eine neue Therapieoption sein“, erklärt die DKFZ-Forscherin. „Das muss natürlich erst in präklinischen und klinischen Tests bestätigt werden.“

Manasi Ratnaparkhe, John KL Wong, Pei-Chi Wei, Mario Hlevnjak, Thorsten Kolb, Milena Simovic, Daniel Haag, Yashna Paul, Frauke Devens, Paul Northcott, David TW Jones, Marcel Kool, Anna Jauch, Agata Pastorczak, Wojciech Mlynarski, Andrey Korshunov, Rajiv Kumar, Susanna M Downing, Stefan M Pfister, Marc Zapatka, Peter J McKinnon, Frederick W Alt, Peter Lichter, Aurélie Ernst: Defective DNA damage repair leads to frequent catastrophic genomic events in murine and human tumors
Nature Communication 2018, DOI: 10.1038/s41467-018-06925-4

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist mit mehr als 3.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland. Über 1.000 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erforschen im DKFZ, wie Krebs entsteht, erfassen Krebsrisikofaktoren und suchen nach neuen Strategien, die verhindern, dass Menschen an Krebs erkranken. Sie entwickeln neue Methoden, mit denen Tumoren präziser diagnostiziert und Krebspatienten erfolgreicher behandelt werden können. Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Krebsinformationsdienstes (KID) klären Betroffene, interessierte Bürger und Fachkreise über die Volkskrankheit Krebs auf. Gemeinsam mit dem Universitätsklinikum Heidelberg hat das DKFZ das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg eingerichtet, in dem vielversprechende Ansätze aus der Krebsforschung in die Klinik übertragen werden. Im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), einem der sechs Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung, unterhält das DKFZ Translationszentren an sieben universitären Partnerstandorten. Die Verbindung von exzellenter Hochschulmedizin mit der hochkarätigen Forschung eines Helmholtz-Zentrums ist ein wichtiger Beitrag, um die Chancen von Krebspatienten zu verbessern. Das DKFZ wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren.

Originalpublikation:

Manasi Ratnaparkhe, John KL Wong, Pei-Chi Wei, Mario Hlevnjak, Thorsten Kolb, Milena Simovic, Daniel Haag, Yashna Paul, Frauke Devens, Paul Northcott, David TW Jones, Marcel Kool, Anna Jauch, Agata Pastorczak, Wojciech Mlynarski, Andrey Korshunov, Rajiv Kumar, Susanna M Downing, Stefan M Pfister, Marc Zapatka, Peter J McKinnon, Frederick W Alt, Peter Lichter, Aurélie Ernst: Defective DNA damage repair leads to frequent catastrophic genomic events in murine and human tumors
Nature Communication 2018, DOI: 10.1038/s41467-018-06925-4