

Spuren der Unsterblichkeit im Tumorerbgut

Krebszellen sind für ihre Unsterblichkeit darauf angewiesen, ihre als „Telomere“ bezeichneten Chromosomenenden zu erhalten. Dies erreichen sie auf verschiedene Weise. Durch welche Veränderungen im Erbgut sich diese Mechanismen bemerkbar machen, untersuchten Wissenschaftler aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum systematisch in über 2500 Tumorgenomen von 36 verschiedenen Krebsarten. Die aktive Verlängerung der Telomere ist eine Achillesferse aller Krebszellen und damit ein wichtiger Ansatzpunkt für die Entwicklung gezielter Therapien. Die Arbeit ist Teil der [„Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes“ \(PCAWG\)](#).

Gesunde Körperzellen haben ein natürliches Verfallsdatum, das durch die Länge ihrer Telomere definiert ist. Die Telomere sind Bestandteile der DNA und schützen die Enden der Chromosomen. Doch mit jeder Zellteilung verkürzen sie sich, bis schließlich eine Mindestlänge erreicht ist – das Telomer ist quasi aufgebraucht. Lediglich Stammzellen produzieren das so genannte Unsterblichkeitsenzym Telomerase, das die Telomere wieder verlängern kann. Alle übrigen Zellen stellen nach etwa 50 Zyklen die Zellteilung ein.

Für ihre unbegrenzte Teilungsaktivität sind Krebszellen auf intakte Telomere angewiesen. Frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass etwa 85 Prozent aller Tumoren die Telomerase über verschiedene Mechanismen hochregulieren. Die übrigen Tumoren nutzen alternative Mechanismen der Telomerverlängerung.

Um insbesondere diese bislang weniger erforschten alternativen Mechanismen besser zu verstehen, hat ein Forscherteam unter der Leitung von Lars Feuerbach vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) nun die Genomsequenzen von mehr als 2500 Tumorproben untersucht. Die Arbeit ist Teil des [„Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes“ \(PCAWG\)](#).

Bei insgesamt nur 13 Prozent der untersuchten Fälle fanden die PCAWG-Forscher Erbgutveränderungen, die auf einen der beiden bekannten Mechanismen zur Telomerverlängerung hinweisen. Erstautorin Lina Sieverling erklärt: „Bei der überwiegenden Mehrzahl der untersuchten 2500 Krebsfälle haben wir eine erhöhte Aktivität des Telomerase-Gens beobachtet, ohne jedoch Veränderungen des Genoms zu erkennen, die dies erklären könnten. Dafür könnten unter anderem epigenetische Faktoren verantwortlich sein, die keine Spuren im Genom hinterlassen.“

Von den 13 Prozent derjenigen Tumoren, deren Erbgut Hinweise auf Telomerverlängerung aufwies, betrafen nur 64 Fälle die alternativen Mechanismen. Bei diesen Tumoren entdeckten die Forscher zwei Auffälligkeiten: Telomere sind normalerweise aus hunderten von Wiederholungen der immer gleichen Abfolge von sechs DNA-Bausteinen aufgebaut. Bei den alternativ verlängerten Telomeren finden sich aber häufig Varianten dieser klassischen Telomersequenzen. Außerdem sind bei diesen Tumorzellen sehr häufig kurze Bruchstücke der Telomere in andere Teile des Genoms eingebaut.

Es ist bekannt, dass bei bestimmten Krebsarten, insbesondere bei Kindern, die Aggressivität des Tumors auch mit dem Mechanismus zusammenhängt, mit dem die Telomere der Krebszellen verlängert werden. Dies gilt etwa für Medulloblastome, die eine schlechtere Prognose haben, wenn die Krebszellen den alternativen Mechanismus nutzen.

„Wir können im Moment noch nicht sagen, ob und welche Bedeutung diese beiden Befunde haben und ob sie den Verlauf der Krebserkrankungen beeinflussen“, erklärt Studienleiter Lars Feuerbach und ergänzt: „Die aktive Verlängerung der Telomere ist eine Achillesferse aller Krebszellen und damit ein wichtiger Ansatzpunkt für die Entwicklung gezielter Therapien. Dafür ist eine präzise Kenntnis aller dahinterstehenden molekularen Vorgänge entscheidend.“

Genomic footprints of activated telomere maintenance mechanisms in cancer: Lina Sieverling, Chen Hong, Sandra D. Koser, Philip Ginsbach, Kortine Kleinheinz, Barbara Hutter, Delia M. Braun, Isidro Cortés-Ciriano, Ruibin Xi, Rolf Kabbe, Peter J. Park, Roland Eils, Matthias Schlesner, PCAWG-Structural Variation Working Group, Benedikt Brors, Karsten Rippe, David T.W. Jones, Lars Feuerbach & PCAWG Consortium
Nature Communications 2020. DOI:10.1038/s41467-019-13824-9