

Was Zellreparatur über Krebsrückfälle verrät – RMU: Studie von TU Darmstadt und Universitätsmedizin Mainz in PNAS

Darmstadt. Forschende der Technischen Universität Darmstadt und der Universitätsmedizin Mainz haben untersucht, wie gut Zellen von Menschen, die im Kindesalter an Krebs erkrankt waren, strahlenbedingte Erbgutschäden reparieren können. Dabei zeigte sich: Bei Menschen, die als Kinder Krebs hatten, gelang die Reparatur geringer Schäden deutlich effizienter als bei krebsfreien Personen - ein Unterschied, der bei größeren Schäden nicht auftrat.

Die neuen Erkenntnisse über den Mechanismus, der für die Reparatur verantwortlich ist, liefern zugleich Ansatzpunkte dafür, warum manche Menschen früh oder mehrfach an Krebs erkranken. Die Ergebnisse der Studie wurden jüngst im Fachjournal „Proceedings of the National Academy of Sciences“ (PNAS) veröffentlicht.

Für ihre Studie im Rahmen des vom Bundesforschungsministerium geförderten Verbundprojekts ISIBELa (Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation biologischer und epidemiologischer Langzeitfolgen) erzeugten die Forschenden zunächst durch Röntgenstrahlen unterschiedlich gravierende Erbgutschäden in Hautzellen, verfolgten die einsetzende Reparatur der Schäden durch die Zellen und werteten die verbliebenen Schäden aus. An der Studie waren 204 erwachsene Zellspender:innen beteiligt: krebsfreie Personen sowie erwachsene Überlebende einer Krebserkrankung im Kindesalter, von denen wiederum die Hälfte später eine weitere, vom ersten Tumor unabhängige Krebserkrankung entwickelt hatten. Die Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindesalter wurden mithilfe des Deutschen Kinderkrebsregisters (Mainz) und des Leibniz-Instituts für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS (Bremen) rekrutiert.

Ziel der Untersuchung war es zu klären, ob sich die beiden Gruppen darin unterscheiden, wie gut solche Schäden am Erbgut repariert werden, und ob das erklären könnte, warum manche Menschen schon früh an Krebs erkranken oder sogar mehrere Krebserkrankungen hintereinander bekommen.

Für die Analyse wurden aus kleinen Hautproben aller Teilnehmenden Bindegewebszellen (Fibroblasten) isoliert und im radioonkologischen Forschungslabor der Universitätsmedizin Mainz zu einer Biobank verarbeitet. Die Zellen wurden anschließend an die Arbeitsgruppe von Professor Markus Löbrich an der TU Darmstadt weitergegeben, dort kultiviert und mit sehr niedrigen Dosen (2,5; 5; 10; 25 und 100 Milligray) Röntgenstrahlung bestrahlt. So provozierten die Forschenden Doppelstrangbrüche der DNA, also Schäden im Erbgut, die die Zellen gegebenenfalls reparieren. Einen Tag nach der Bestrahlung wurden die verbliebenen strahleninduzierten Erbgutschäden mikroskopisch in einzelnen Zellen bestimmt, um die individuelle Reparatureffizienz der Zellen der Studien-Teilnehmenden zu bestimmen. Die statistische Analyse erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin Mainz.

Nach Bestrahlung mit den höheren Dosen von 10 und 100 Milligray war die Reparatureffizienz der Erbgutschäden bei den ehemaligen Kinderkrebspatient:innen und den krebsfreien Spender:innen vergleichbar. Ein Unterschied zeigte sich überraschenderweise bei geringfügigeren Schäden, die durch die niedrigste Dosis von 2,5 Milligray erzeugt wurden: Während die Reparatur, in

Übereinstimmung mit früheren Beobachtungen, bei den krebsfreien Spender:innen ineffizient verlief, wurde sie von den Zellen von ehemaligen Kinderkrebspatient:innen mit vergleichbarer Effizienz wie nach den höheren Dosen durchgeführt.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass (epi)genetische Veränderungen bei Überlebenden von Krebserkrankungen im Kindesalter die Reparatur von Erbgutschäden beeinflussen, seien sie vererbt oder durch die frühere Tumorbehandlung verursacht. Die Hauptreparaturmechanismen für Erbgutschäden sind hiervon wahrscheinlich nicht betroffen. Die Veränderungen modulieren jedoch möglicherweise gezielt zelluläre Systeme oder Signalwege, die Reparaturmechanismen in Fällen aktivieren, in denen sie bei gesunden Personen inaktiv bleiben. Die Reparaturmechanismen sind sozusagen „übereifrig“.

Frühere Forschungsarbeiten haben gezeigt, dass die Reparatur von Erbgutschäden bei Personen ohne eine Krebserkrankung durch Sauerstoffradikale aktiviert werden kann. Die nun vorliegenden Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, dass Veränderungen im sogenannten Redox-System – es managt unter anderem Sauerstoffradikale in der Zelle – bei Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindesalter dafür verantwortlich sind, dass auch geringere Zellschäden repariert werden. Dies ist jedoch nicht automatisch ein Vorteil, denn bei jeder Reparatur können Fehler oder Mutationen entstehen, die unter Umständen zur Entstehung neuer Krebserkrankungen beitragen. Für einen Organismus kann es also durchaus sicherer sein, Zellen mit beschädigtem Erbgut zu ersetzen, statt sie zu reparieren. Erst bei vielen gleichzeitig auftretenden Schäden muss eine Reparatur erfolgen. In weiterführenden Studien soll nun aufgeklärt werden, ob und auf welche Weise solche Veränderungen im Reparaturmechanismus zu der Entstehung von Tumoren im Kindesalter oder von weiteren Krebserkrankungen beigetragen haben.

Hintergrund

Die Studie „Repair of DNA double-strand breaks after low radiation doses in childhood cancer survivors and matched cancer-free individuals“ entstand im Rahmen des vom Bundesforschungsministerium geförderten Verbundprojekts ISIBELa (Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation biologischer und epidemiologischer Langzeitfolgen, 2015-2021, Förderkennzeichen: 02NUK042A-D). Beteiligt waren Forschende der Rhein-Main-Universitäten TU Darmstadt und Johannes Gutenberg-Universität Mainz sowie der Universitätsmedizin Mainz, weiterhin das Deutsche Kinderkrebsregister (Mainz) sowie das Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS (Bremen).

Über die TU Darmstadt

Die TU Darmstadt zählt zu den führenden Technischen Universitäten in Deutschland und steht für exzellente und relevante Wissenschaft. Globale Transformationen – von der Energiewende über Industrie 4.0 bis zur Künstlichen Intelligenz – gestaltet die TU Darmstadt durch herausragende Erkenntnisse und zukunftsweisende Studienangebote entscheidend mit.

Ihre Spitzenforschung bündelt die TU Darmstadt in drei Feldern: Energy and Environment, Information and Intelligence, Matter and Materials. Ihre problemzentrierte Interdisziplinarität und der produktive Austausch mit Gesellschaft, Wirtschaft und Politik erzeugen Fortschritte für eine weltweit nachhaltige Entwicklung.

Seit ihrer Gründung 1877 zählt die TU Darmstadt zu den am stärksten international geprägten Universitäten in Deutschland; als Europäische Technische Universität baut sie in der Allianz Unite! einen transeuropäischen Campus auf. Mit ihren Partnern der Rhein-Main-Universitäten – der Goethe-Universität Frankfurt und der Johannes Gutenberg-Universität Mainz – entwickelt sie die Metropolregion Frankfurt-Rhein-Main als global attraktiven Wissenschaftsraum weiter

Originalpublikation:

<https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2603379123>