DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT

Nr. 57 12. November 2012 (Sel)

Fehlersuche im Erbgut von Krebszellen:
Deutscher Forschungsverbund entschlüsselt das Genom von Burkitt-Lymphomen

Ein interdisziplinärer deutscher Forschungsverbund, an dem auch Wissenschaftler des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) maßgeblich beteiligt sind, hat das komplette Erbgut der Krebszellen von Burkitt-Lymphomen entschlüsselt. Als Teil des Internationalen Krebs-Genom-Konsortiums ICGC konnten die Wissenschaftler zeigen, dass das Erbgut der Tumorzellen des Burkitt-Lymphoms an über 2.000 Stellen im Vergleich zu normalen Zellen verändert ist. Dabei entdeckten die Forscher ein Gen, das in über zwei Drittel aller Burkitt-Lymphome mutiert ist, was neue Angriffspunkte für die Diagnostik und Behandlungsstrategien dieser aggressiven Lymphome liefert. Die riesigen Datenmengen, die bei diesem Projekt anfallen, werden am DKFZ gespeichert und ausgewertet, wo Prof. Roland Eils eigens für die Krebsgenomsequenzierung eine in Deutschland einzigartige Bioinformatikinfrastruktur aufgebaut hat. Die Ergebnisse wurden jetzt in der Zeitschrift Nature Genetics veröffentlicht.

Lymphome sind Krebserkrankungen, die sich von Zellen des Immunsystems, den Lymphozyten ableiten. Unter über 50 verschiedenen Subgruppen stellt das Burkitt-Lymphom die häufigste Form von Lymphomen im Kindesalter dar, sie tritt aber auch bei Erwachsenen auf. Das Burkitt-Lymphom war das erste Lymphom, bei dem bereits in den 1970er Jahren eine wiederkehrende Genveränderung, die sogenannte Burkitt-Translokation, identifiziert wurde. Es handelt sich um den Austausch von Material zwischen zwei Chromosomen, den Trägern der Erbsubstanz, die zur Aktivierung des Krebsgens MYC führt. Allerdings reicht die Aktivierung des MYC-Gens alleine nicht für eine Entartung von Zellen aus. Prof. Dr. med. Reiner Siebert, Sprecher des Forschungsverbundes, Direktor des Instituts für Humangenetik des UKSH, Campus Kiel, und Professor an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, sagt: „Die neuen Forschungsergebnisse zeigen, dass offensichtlich weitere Funktionen der Zelle gestört sein müssen, damit die Aktivierung des Krebsgens MYC zur malignen Entartung führt“.

In der jetzt publizierten Arbeit haben die Wissenschaftler und Ärzte des ICGC MMML-Seq Verbundprojektes in einem sehr umfassenden Ansatz nicht nur die Sequenz des Erbguts von vier Burkitt-Lymphomen vollständig entschlüsselt und auf krankheitsrelevante Mutationen untersucht, sondern auch Daten über die veränderte Aktivität der Gene und ihrer Regulation erhoben. „Durch die systematischen Analysen konnten wir zwischen 1.957 und 5.707 Veränderungen im Erbgut der Burkitt-Lymphome im Vergleich zu normalen Zellen identifizieren“, sagt Dr. Matthias Schlesner aus der Abteilung Theoretische Bioinformatik am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg und einer der koordinierenden Autoren der aktuellen Publikation. „Aber nur 119 genetische Veränderungen führten auch zu veränderten Proteinen.“ Diese Gene wurden von den Forschern weiter analysiert. „Unsere Untersuchungen zeigten, dass ein Gen mit dem Namen ID3 (inhibitor of DNA binding 3) in 68% der Burkitt-Lymphome verändert war, aber quasi nie in anderen Lymphomen“, sagt Dr. Julia Richter aus dem Institut für Humangenetik in Kiel und Erstautorin der Studie. Dr. Benedikt Brors, ebenfalls vom DKFZ, fügt hinzu: „Damit unterscheiden sich die Burkitt-Lymphome entscheidend von vielen anderen Krebsentitäten, deren Genome ein wesentlich uneinheitlicheres Bild zeigen.“ Die Untersuchungen haben somit einen neuen molekularen Marker für die Diagnostik zur Unterscheidung von Burkitt-Lymphomen und anderen Lymphomen identifiziert.

In dem Forschungsverbund ICGC MMML-Seq (Analyse Molekularer Mechanismen in Malignen Lymphomen durch Sequenzierung) arbeiten Ärzte und Wissenschaftler verschiedener Universitäten sowie des Deutschen Krebsforschungszentrums und des Europäischen Labors für Molekularbiologie in Heidelberg eng zusammen, um die Ursachen maligner Lymphome zu entschlüsseln. Koordiniert wird der Verbund durch das Institut für Humangenetik der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel / Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel. Ziel des Verbundes ist es, die Fehler im Erbgut von insgesamt 250 B-Zell-Lymphomen, zu denen das Burkitt-Lymphom gehört, durch Sequenzierung des Erbgutes der Krebszellen systematisch zu katalogisieren.

Der ICGC MMML-Seq Forschungsverbund ist Teil des Internationalen Krebs-Genomprojektes (International Cancer Genome Consortium, ICGC). Ziel dieses ehrgeizigen weltweiten Krebsprojektes ist die umfassende Beschreibung von genetischen und epigenetischen Veränderungen in den 50 bedeutendsten Krebsarten. Dies soll die Grundlage zur Entwicklung neuer diagnostischer Ansätze und Therapiestrategien schaffen. Die beiden anderen deutschen ICGC Projekte werden vom Deutschen Krebsforschungszentrum koordiniert. Hier werden zum einen kindliche Hirntumoren, zum anderen Prostatakrebs bei jüngeren Männern analysiert. Die Zusammenführung aller Krebsgenome aus diesen drei deutschen ICGC Projekten erfolgt am Deutschen Krebsforschungszentrum unter der Leitung von Professor Roland Eils.

Die Arbeiten der deutschen ICGC Projekte werden vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) sowie der Deutschen Krebshilfe gefördert.

Weitere Informationen zum Projekt:
ICGC MMML-Seq: www.icgc-lymphome.de
ICGC: www.icgc.org

Julia Richter et al.: Recurrent mutation of the ID3 gene in Burkitt lymphoma identified by integrated genome, exome and transcriptome sequencing, Nature Genetics, published online 11 November 2012; doi:10.1038/ng.2469

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist mit mehr als 2.500 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland. Über 1000 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 Ansätze, mit denen Tumoren präziser diagnostiziert und Krebspatienten erfolgreicher behandelt werden können. 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. Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Krebsinformationsdienstes (KID) klären Betroffene, Angehörige und interessierte Bürger über die Volkskrankheit Krebs auf. Das Zentrum 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.

Diese Pressemitteilung ist abrufbar unter www.dkfz.de/pressemitteilungen

Dr. Stefanie Seltmann
Leiterin Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
D-69120 Heidelberg
T: +49 6221 42 2854
F: +49 6221 42 2968
presse@dkfz.de