DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT

Nr. 27 07. Mai 2013 (Koh)

„Networking“ in der Krebszelle

Heidelberger Wissenschaftler entwickelten ein Verfahren, um die Wechselwirkung aller Gene einer Krebszelle im großen Maßstab zu untersuchen. Die genaue Kenntnis dieses Zusammenspiels soll dabei helfen, wirksamere Kombinationen von Medikamenten zu identifizieren. Die Ergebnisse sind in der neuesten Ausgabe von Nature Methods veröffentlicht.

Krebs ist eine Erkrankung der Gene. In Tumorzellen sind jedoch nicht nur einzelne Krebsgene verändert, sondern es liegt meist eine Vielzahl an Mutationen vor. Die jeweilige Kombination der Mutationen bestimmt das Verhalten der Zellen, etwa ihr Wachstum und auch das Ansprechen auf Therapien. Genau dies lässt sich jedoch oft nicht vorhersagen. Um Therapien, die sich gezielt gegen einzelne Veränderungen der Krebszelle richten, sinnvoll kombinieren zu können, müssen Wissenschaftler zunächst verstehen, wie sich die veränderten Gene gegenseitig beeinflussen.

Um diese Frage zu beantworten, haben Wissenschaftler vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), der Universität Heidelberg und vom Europäischen Molekularbiologie-Labor (EMBL) in Heidelberg ein neues Verfahren entwickelt. Sie wollen im großen Maßstab untersuchen, wie Gene miteinander interagieren, sich also gegenseitig in ihrer Wirkung verstärken oder neutralisieren. Die Interaktionsprofile der Gene funktionieren wie in sozialen Netzwerken: Haben zwei Menschen sehr ähnliche Freundeslisten, ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass sie sich gut kennen. Analog ist es wahrscheinlich, dass zwei Gene mit ähnlichen Interaktionsprofilen eng zusammenarbeiten – so lassen sich ganze Netzwerke von kooperierenden Genen erstellen. Vergleichbare Verfahren wurden bereits für Modellorganismen wie Hefe und Fruchtfliege entwickelt. Nun ist es zum ersten Mal gelungen, die Methode bei menschlichen Krebszellen anzuwenden.

Die Wissenschaftler konzentrierten sich vor allem auf Gene, die die sogenannte epigenetische Regulation beeinflussen. „Solche Gene steuern die Aktivität anderer Gene und beeinflussen die Struktur von Chromosomen. Sie haben daher großen Einfluss auf die korrekte Zellteilung und sind deshalb für die Krebsforschung interessant“, sagt Michael Boutros vom DKFZ. „Mit unserer Methode können wir nun herausfinden, wie sich diese epigenetischen Faktoren gegenseitig in ihrer Wirkung beeinflussen.“

„Dazu haben wir insgesamt 323 epigenetisch aktive Gene einzeln und auch in Kombination ausgeschaltet“, beschreibt Christina Laufer, die Erstautorin der Arbeit, den Forschungsansatz. Das Vorhaben hatte außergewöhnliche Dimensionen, insgesamt kamen über 50.000 Einzelexperimente zusammen. Um zu beobachten, wie sich das kombinierte Ausschalten der Gene auf die Krebszellen auswirkte, färbten die Wissenschaftler verschiedene Zellstrukturen wie Kern und Zellskelett an und fotografierten alle Zellen. Insgesamt erhielten sie so über 600.000 Bilder.

„Eine solche Menge Bilder kann man natürlich nicht mehr mit dem Auge auswerten“, erklärt Wolfgang Huber vom EMBL. „Geholfen hat uns eine spezielle Bildverarbeitungsmethode, mit der wir die Auswertung automatisiert haben.“ Die Software ermöglichte es, die Folgen der genetischen Eingriffe innerhalb kurzer Zeit festzustellen.

„Wir konnten bestätigen, dass sich unsere Methode hervorragend dazu eignet, das Zusammenspiel von Genen zu ermitteln“, sagt Michael Boutros. „Um zu verstehen, was eine Krebszelle von einer gesunden Zelle unterscheidet, müssen wir dieses Zusammenspiel

kennen. Erst auf dieser Basis kann es gelingen, gezielt in einen Prozess einzugreifen und damit bessere Medikamente in wirksameren Kombinationen gegen Krebserkrankungen zu entwickeln."

Das Projekt wurde im Rahmen des Exzellenzclusters CellNetworks der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert. Michael Boutros ist Abteilungsleiter am DKFZ und an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg. Wolfgang Huber ist Senior Scientist und Gruppenleiter am EMBL.

Laufer C, Fischer B, Billmann M, Huber W, Boutros M. Mapping genetic interactions in human cancer cells with RNAi and multiparametric phenotyping. Nature Methods 2013, DOI: 10.1038/nmeth.2436

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 Methoden, mit denen Tumoren präziser diagnostiziert und Krebspatienten erfolgreicher behandelt werden können. Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Krebsinformationsdienstes (KID) klären Betroffene, Angehörige und interessierte Bürger 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.

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

Dr. Sibylle Kohlstädt
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
D-69120 Heidelberg
T: +49 6221 42 2843
F: +49 6221 42 2968
presse@dkfz.de