DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT

Nr. 53 18.10.2013 (Koh)

Erbgutveränderungen bei Krebs: X-Chromosom besonders betroffen

Jede Zelle des weiblichen Körpers inaktiviert eines ihrer beiden X-Chromosomen. Gemeinsam mit internationalen Partnern entdeckten Wissenschaftler vom Deutschen Krebsforschungszentrum und der Universität Heidelberg nun erstmals, dass sich bei verschiedenen Krebserkrankungen Erbgutveränderungen im inaktivierten X-Chromosom häufen: Es enthält bis zu viermal so viele Mutationen wie die übrigen Chromosomen. Die in der Zeitschrift Cell veröffentlichten Ergebnisse helfen zu verstehen, wie es in geschädigten Zellen zur Anhäufung von Mutationen kommt, die schließlich zu Krebs führen können.

Jeder Krebs geht auf Erbgutveränderungen zurück. Selten sind sie von den Eltern ererbt, sondern entstehen als so genannte somatische Mutationen im Laufe des Lebens in einzelnen Körperzellen. „Letztendlich ist aber noch größtenteils unbekannt, wodurch es in einer Krebszelle zu der typischen Ansammlung von Mutationen kommt“, sagt Prof. Roland Eils, der sowohl im Deutschen Krebsforschungszentrum als auch an der Universität Heidelberg bioinformatische Forschungsabteilungen leitet.

Von dem Wissen, wann und wo Mutationen entstehen, versprechen sich die Forscher Aufschlüsse über die frühen Schritte der Entartung von Zellen zu Krebs. Roland Eils koordinierte nun eine internationale Studie, um erstmals bei verschiedenen Krebsarten zu analysieren, wie die somatischen Mutationen im Erbgut der Tumorzellen genau verteilt sind. Denn nicht alle Bereiche des Genoms sind gleichermaßen von den Veränderungen betroffen. Bekannt ist etwa, dass die Anzahl der somatischen Mutationen von der Basenzusammensetzung abhängt oder davon, wie häufig ein Gen abgelesen wird.

Die Forscher werteten für ihre aktuelle Studie die Genomsequenzen von über 400 Tumoren von Patienten mit zwölf verschiedenen Krebserkrankungen aus, darunter Hirntumoren bei Kindern und Erwachsenen, Leukämien und Brustkrebs.

Zu ihrer Überraschung stießen die Wissenschaftler bei Krebspatientinnen auf eine noch nie beobachtete Häufung von Mutationen im weiblichen Geschlechtschromosom, dem X-Chromosom. Hier zählten sie bei vielen Krebsarten doppelt, in manchen Fällen sogar viermal so viele Mutationen wie in den übrigen Chromosomen. Diese hohe Mutationsrate betrifft jedoch nicht beide X-Chromosomen gleichermaßen: Alle Zellen des weiblichen Körpers sind mit jeweils zwei dieser Geschlechts-Chromosomen ausgestattet. Von der Embryonalentwicklung an wird in jeder Zelle eines der beiden inaktiviert. Die erhöhte Mutationsrate betrifft ausschließlich die inaktivierte Kopie.

Bei krebskranken Männern, deren Zellen ohnehin nur ein X-Chromosom tragen, tritt das Phänomen nicht auf, ebenso wenig bei inaktivierten X-Chromosomen gesunder weiblicher Zellen. Besonders viele Mutationen fanden sich im inaktivierten X-Chromosom sehr schnell wachsenden Tumoren. Die Forscher entdeckten außerdem, dass es im Verlauf der Krebsentstehung bereits sehr früh zur Anhäufung der Mutationen im inaktivierten X-Chromosom kommt.

Bei der DNA-Verdopplung, die jeder Zellteilung vorausgeht, kommt das inaktivierte X-Chromosom erst ganz am Schluss an die Reihe. „Unsere Theorie ist, dass Zellen, die durch Zufall bereits eine wachstumsfördernde Mutation erfahren haben, durch die beschleunigte Zellteilung in Stress geraten. Möglicherweise fehlt ihnen die Zeit, Fehler zu reparieren oder es mangelt an DNA-Bausteinen. Betroffen von diesen Problemen sind vor allem

Erbgutbereiche, die spät verdoppelt werden wie das inaktivierte X-Chromosom“, sagt Natalie Jäger, die Erstautorin der Arbeit.

Studienleiter Roland Eils ergänzt: „Der Befund hilft uns zu verstehen, wie zellulärer Stress die unheilvolle Kaskade der Krebsentstehung beschleunigt und so dazu beiträgt, dass sich mehr und mehr Mutationen in einer Krebszelle ansammeln.“

N. Jäger et al: Hypermutation of the inactive X chromosome is a frequent event in cancer. CELL 2013, DOI: 10.1016/j.cell.2013.09.042

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