

Nr.5

02. Februar 2017 (AM)

### **DKTK Berlin: Die Vielfalt des Tumors in 3D**

**Jeder Tumor erhält bei seiner Entstehung ein spezifisches genetisches Profil, das sich für die personalisierte Krebstherapie nutzen lässt. Doch selbst innerhalb ein und desselben Tumors entwickeln sich Regionen mit unterschiedlicher genetischer Ausstattung. Mit Hilfe eines dreidimensionalen Tumormodells konnten Wissenschaftler im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) an der Charité-Universitätsmedizin Berlin, am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus in Dresden und an der Technischen Universität München erstmals zeigen, wie sich krebserrelevante Gene beim Darmkrebs in bestimmten Tumorregionen vervielfachen. Die Ergebnisse könnten helfen, die molekulare Routinediagnostik bei Krebs zu verbessern. Im DKTK verbindet sich das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg als Kernzentrum langfristig mit onkologisch besonders ausgewiesenen universitären Partnerstandorten in Deutschland.**

„Zellen ein und desselben Tumors können genetisch sehr verschieden sein und dadurch auch unterschiedlich auf die Therapie reagieren“, erklärt Christine Sers von der Berliner Charité, Leiterin der im Wissenschaftsmagazin Nature Communications veröffentlichten Studie. Bislang war jedoch nicht bekannt, welchem räumlichen Muster diese genetischen Veränderungen genau folgen.

Um das herauszufinden, zerlegten die Wissenschaftler einen Darmtumor in 68 Proben aus unterschiedlichen Geweberegionen und analysierten die 100 am häufigsten veränderten Gene. Die räumliche Anordnung der genetischen Unterschiede rekonstruierten sie anschließend in einem dreidimensionalen Tumormodell. „Aufgrund der hohen Auflösung war es möglich, auch genetische Veränderungen zu erkennen, die nur in einem sehr geringen Prozentsatz der Tumorzellen vorliegen“, betont Soulafa Mamlouk, Erstautorin der Studie.

Interessanterweise unterschieden sich die einzelnen Tumorabschnitte kaum in der Art und Anzahl von Erbgut-Mutationen, sondern hauptsächlich in der Kopienzahl bestimmter Gene, die in den Zellen verringert oder vervielfacht wurden. Zahlreiche Genvervielfachungen fanden die Wissenschaftler beim Übergang vom äußeren zum inneren Tumorbereich, unter anderem für das Gen BRCA2, das bei Brustkrebs eine entscheidende Rolle spielt. Auch in der invasiven Tumorregion, jenem Areal, das in angrenzendes gesundes Gewebe hineinwächst, fanden die Wissenschaftler besonders viele Genvervielfältigungen, beispielsweise für das Gen HDAC2, das ein zentrales Enzym in der Genregulation kodiert.

Je nach Stadium unterschieden sich die Tumoren genetisch hauptsächlich durch die Anzahl bestimmter Genkopien. Das zeigte sich, als die Wissenschaftler jeweils den Primärtumor und verschiedene Metastasen von 27 Patienten verglichen. Gene wie CDX2 und WFDC2, welche die Metastasenbildung und das Tumorstadium begünstigen, waren in den Metastasen vervielfacht, während das Tumorsuppressorgen SMAD4 dort in besonders geringer Kopienzahl vorlag.

„Unsere Ergebnisse sind ein wichtiger Hinweis darauf, dass Tumorprogression und Therapieverhalten entscheidend durch Genvervielfältigung und Genverlust bestimmt werden“, sagt Christine Sers. „Tumorzellen, bei denen ganze Chromosomenabschnitte oder einzelne Gene vervielfacht wurden, sind genetisch besonders anpassungsfähig und werden möglicherweise auch schneller gegen Therapien resistent.“ Die Studie zeigt außerdem, dass gängige Biopsien nicht immer Aufschluss über alle Tumormerkmale geben. Die Ergebnisse

der Wissenschaftler könnten dabei helfen, differenziertere Tumorprofile zu erstellen und die derzeitige Routinediagnostik zu verbessern.

Mamlouk, S. et. al.: DNA copy number changes define spatial patterns of heterogeneity in colorectal cancer. In: Nature Communications (25. Januar 2017) [Doi:10.1038/ncomms14093](https://doi.org/10.1038/ncomms14093)

Bilder und ein Video zur Pressemitteilung stehen zum Download zur Verfügung unter:  
[www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2017/bilder/BRCA2-rotation.jpg](http://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2017/bilder/BRCA2-rotation.jpg)  
[www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2017/bilder/Supplementary-movie.gif](http://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2017/bilder/Supplementary-movie.gif)

#### BU Bild:

Das dreidimensionale Tumormodell zeigt, in welchen Arealen die Kopienzahl des Gens BRCA2 im Darmtumor verändert ist. Im inneren Tumorbereich fanden die Wissenschaftler besonders viele Kopien des Gens (dunkelrot), während in einigen äußeren Regionen die Kopienzahl kaum zunahm (hellrot) oder unverändert blieb (weiß).

#### BU Video:

Rotierender Darmtumor in 3D: Zwei unterschiedliche Gencluster (grün und violett) zeigen im Darmtumor räumlich getrennte Muster der Genervielfältigung.

#### Nutzungshinweis für Bildmaterial zu Pressemitteilungen

Die Nutzung ist kostenlos. Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) gestattet die einmalige Verwendung in Zusammenhang mit der Berichterstattung über das Thema der Pressemitteilung bzw. über das DKFZ allgemein.

Als Bildnachweis ist folgendes anzugeben: „Quelle: Christine Sers, Soulafa Mamlouk / Charité Berlin“

Eine Weitergabe des Bildmaterials an Dritte ist nur nach vorheriger Rücksprache mit der DKFZ-Pressestelle (Tel. 06221 42 2854, E-Mail: [presse@dkfz.de](mailto:presse@dkfz.de)) gestattet. Eine Nutzung zu kommerziellen Zwecken ist untersagt.

\*Das Deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) ist eine gemeinsame, langfristige Initiative des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF), der beteiligten Bundesländer und des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) und wurde als eines der sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZGs) gegründet. Im DKTK verbindet sich das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) als Kernzentrum langfristig mit onkologisch besonders ausgewiesenen universitären Partnerstandorten und Kliniken in Deutschland. Mit dem DKFZ kooperieren Forschungseinrichtungen und Kliniken an Standorten Berlin, Dresden, Essen/Düsseldorf, Frankfurt/Mainz, Freiburg, Heidelberg, München und Tübingen, um optimale Bedingungen für die kliniknahe Krebsforschung zu schaffen. Das Konsortium fördert interdisziplinäre Forschungsthemen an der Schnittstelle zwischen Grundlagenforschung und Klinik, sowie klinische Studien zu innovativen Therapie- und Diagnoseverfahren. Ein weiterer Schwerpunkt ist der Aufbau von Forschungsplattformen, um den Einsatz personalisierter Krebstherapien zu beschleunigen und die Diagnose und Prävention von Krebserkrankungen zu verbessern.

Weitere Informationen unter [www.dktk.org](http://www.dktk.org)

#### Ansprechpartner für die Presse:

Dr. Stefanie Seltmann  
Leiterin Presse- und Öffentlichkeitsarbeit  
Deutsches Krebsforschungszentrum  
Im Neuenheimer Feld 280  
69120 Heidelberg  
Tel.: +49 6221 42-2854  
E-Mail: [S.Seltmann@dkfz.de](mailto:S.Seltmann@dkfz.de)  
[www.dkfz.de](http://www.dkfz.de)

Dr. Alexandra Moosmann  
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit  
Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung  
Deutsches Krebsforschungszentrum  
Im Neuenheimer Feld 280  
69120 Heidelberg  
Phone: +49 6221 42 1662  
Email: [a.moosmann@dkfz-heidelberg.de](mailto:a.moosmann@dkfz-heidelberg.de)  
[www.dktk.org](http://www.dktk.org)