idw - Informationsdienst Wissenschaft
Nachrichten, Termine, Experten

Pressemitteilung

Uniklinik Köln
Christoph Wanko

04.08.2020
http://idw-online.de/de/news752138

Forschungsergebnisse, Wissenschaftliche Publikationen
Medizin
überregional

Rolle von viersträngigen DNA-Strukturen bei Brustkrebs

Neues potenzielles Ziel für personalisierte Medizin entdeckt Vier strangförmige DNA-Strukturen – bekannt als G-Quadruplexe – haben sich zum ersten Mal bei bestimmten Arten von Brustkrebs als wichtig erwiesen und stellen ein potenzielles neues Ziel für die personalisierte Medizin dar, sagen Wissenschaftler der Universität Cambridge und des Zentrums für Molekulare Medizin Köln (ZMMK) an der Uniklinik Köln und der Medizinischen Fakultät. Die vielversprechenden Einzelheiten ihrer Studie wurden gestern (03.08.2020) im renommierten Wissenschaftsjournal Nature Genetics veröffentlicht.

Im Jahr 1953 verfassten die Cambridge-Forscher Francis Crick und James Watson gemeinsam eine in der Zeitschrift Nature veröffentlichte Studie, die zeigte, dass die DNA unserer Zellen eine ineinander verschlungene "Doppelhelix"-Struktur aufweist. Sechzig Jahre später fand ein Team unter der Leitung von Prof. Sir Shankar Balasubramanian und Prof. Steve Jackson, ebenfalls in Cambridge, heraus, dass eine ungewöhnliche viersträngige Konfiguration der DNA im gesamten menschlichen Genom in lebenden Zellen auftreten kann. Diese Strukturen bilden sich in DNA-Regionen, die reich an einem ihrer Bausteine, dem Guanin (G), sind. Wenn ein einzelner Strang der doppelsträngigen DNA herausschleift und sich auf sich selbst zurückfaltet entsteht so einen viersträngigen "Knoten" im Genom. Infolgedessen werden diese Strukturen G-Quadruplexe genannt.

Prof. Balasubramanian und seine Kollegen haben zuvor Sequenziertechnologien entwickelt, mit denen G-Quadruplexe sowohl direkt in der DNA als auch in ihrer natürlichen Form, dem Chromatin, nachgewiesen werden können. Sie haben bereits gezeigt, dass G-Quadruplexe eine Rolle bei der Transkription spielen, einem Schlüsselschritt beim Ablesen des genetischen Codes und bei der Bildung von Proteinen aus der DNA. Von entscheidender Bedeutung ist auch, dass ihre Arbeit zeigte, dass G-Quadruplexe mit höherer Wahrscheinlichkeit in Genen von Zellen vorkommen, die sich schnell teilen, wie zum Beispiel Krebszellen.

Jetzt hat das Team, zu dem auch Erstautor Dr. Robert Hänsel-Hertsch vom ZMMK an der Uniklinik Köln gehört, zum ersten Mal entdeckt, wo sich G-Quadruplexe in konserviertem Tumorgewebe/Biopsien von Brustkrebs bilden.

Das Cambridge-Team unter der Leitung von Prof. Balasubramanian und Prof. Carlos Caldas setzte seine quantitative Sequenzierungstechnologie ein, um G-Quadruplex-DNA-Strukturen in 22 Modelltumoren zu untersuchen. Diese Modelle waren durch die Entnahme von Brustkrebsbiopsien von Patienten aus dem Addenbrooke's Hospital, Cambridge University Hospital NHS Foundation Trust, und die anschließende Transplantation und Züchtung der Tumore in Tiermodellen entstanden.

Während des Prozesses der DNA-Replikation und Zellteilung, der bei Krebs auftritt, können große Regionen des Genoms fälschlicherweise mehrmals vervielfältigt werden, was zu so genannten Kopienzahlaberrationen (CNAs) führt. Die Forscher fanden heraus, dass G-Quadruplexe innerhalb dieser CNAs weit verbreitet sind, insbesondere innerhalb von Genen und genetischen Regionen, die eine aktive Rolle bei der Transkription und damit beim Wachstum des Tumors spielen.

Prof. Balasubramanian sagte: "Wir alle kennen die Idee der doppelsträngigen Doppelhelixstruktur der DNA, aber im letzten Jahrzehnt wurde immer deutlicher, dass DNA auch in viersträngigen Strukturen existieren kann und, dass diese in der Humanbiologie eine wichtige Rolle spielen. Man findet sie in besonders hoher Konzentration in Zellen, die sich schnell teilen, wie zum Beispiel Krebszellen. Diese Studie ist das erste Mal, dass wir sie in Brustkrebszellen gefunden haben".

"Die Häufigkeit und der Fundort von G-Quadruplexen in diesen Biopsien geben uns einen Hinweis auf ihre Bedeutung in der Krebsbiologie und auf die Heterogenität dieser Brustkrebsarten", fügte Dr. Robert Hänsel-Hertsch, der Erstautor der neuen Publikation hinzu. "Wichtig ist, dass die Krebsbiologie eine weitere potenzielle Schwachstelle aufzeigt, die wir gegen den Brusttumor nutzen könnten, um bessere Behandlungen für unsere Patientinnen zu entwickeln".

Man geht davon aus, dass es mindestens elf Subtypen von Brustkrebs gibt. Das Team fand heraus, dass jeder von ihnen ein anderes Muster - oder eine andere "Landschaft" - von G-Quadruplexen aufweist, das für die Transkriptions-programme, die diesen bestimmten Subtyp steuern, einzigartig ist.

Prof. Caldas vom Cancer Research UK Cambridge Institute sagte: "Obwohl wir Brustkrebs oft als eine Krankheit betrachten, gibt es in Wirklichkeit mindestens elf bekannte Subtypen, von denen jeder unterschiedlich auf verschiedene Medikamente reagieren kann. Die Identifizierung des besonderen Musters der G-Quadruplexe eines Tumors könnte uns helfen, den Subtyp des Brustkrebses einer Frau zu bestimmen, sodass wir ihr eine individuellere, gezieltere Behandlung anbieten können."

Indem man die G-Quadruplexe mit synthetischen Molekülen ins Visier nimmt, kann man möglicherweise verhindern, dass die Zellen ihre DNA replizieren und so die Zellteilung blockieren sowie die Ausbreitung der entlaufenen Zellen an der Wurzel des Krebses aufhalten. Das Team identifizierte zwei solcher Moleküle - eines bekannt als Pyridostatin und eine zweite Verbindung, CX-5461, die zuvor in einer Phase-I-Studie gegen Brustkrebs mit BRCA2-Defizienz getestet wurde.

Die Forschung wurde von Cancer Research UK finanziert.

wissenschaftliche Ansprechpartner:
Dr. phil. nat. Robert Hänsel-Hertsch

Junior Research Group Leader X

Center for Molecular Medicine Cologne

Robert-Koch-Str. 21
50931 Cologne
Germany

Associated member of the Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD))
Joseph-Stelzmann-Str. 26
50931 Cologne
Germany

Institute of Human Genetics
University Clinic Cologne

Kerpener Str. 34
50931 Köln
Germany

Tel.: +4922147896988
Mobile: +4915901215932
https://www.haensel-hertsch-lab.cmmc-uni-koeln.de

Originalpublikation:

Hänsel-Hertsch, R et al. Landscape of G-quadruplex DNA structural regions in breast cancer. Nat Gen; 3. August 2020;
DOI: 10.1038/s41588-020-0672-8