

Medienmitteilung, 30. Juli 2018

Wie resistente Krebszellen bekämpft werden können

Ein internationales Forschungsteam unter der Co-Leitung der Universität Bern und des Niederländischen Krebsforschungszentrums (NKI) hat verschiedene Mechanismen der Krebstherapieresistenz entschlüsselt. Die Erkenntnisse tragen dazu bei, die Selbst-Reparatur von Krebszellen nach einer Therapie zu verstehen und somit resistente Tumore effizienter zu bekämpfen.

Die DNA in unseren Zellen ist ständig Schädigungen ausgesetzt, welche insbesondere durch den normalen Stoffwechsel der Zellen verursacht werden. Aktuelle Schätzungen gehen von bis zu 70'000 Schädigungen pro Zelle pro Tag aus. Diese Schäden können gesunde Zellen aber reparieren, zum Beispiel mit Hilfe der Proteine BRCA1 und BRCA2. Wenn diese allerdings defekt sind, kommt es zu einer vermehrten Anzahl von DNA-Mutationen, die Krebs verursachen können. Vor allem die Entstehung von Brust- und Eierstockkrebs wird mit Schäden an diesen beiden Reparatur-Proteinen in Verbindung gebracht.

Tumore, die einen solchen Defekt aufweisen, können mit Hilfe einer neuen Therapie mit sogenannten PARP-Inhibitoren bekämpft werden. Wenn das Protein PARP, das ebenfalls an der DNA-Reparatur beteiligt ist, zusätzlich zu den defekten Reparatur-Proteinen blockiert wird, sterben die Krebszellen ab, während die gesunden Körperzellen (mit noch funktionierenden Reparatur-Proteinen) überleben. Trotz des klinischen Erfolgs der PARP-Inhibitoren kommt es bei Patientinnen und Patienten aber leider häufig zur Entstehung einer Resistenz. Die genauen Ursachen dieser Resistenz sind noch unklar.

In enger Zusammenarbeit mit dem Netherlands Cancer Institute (NKI) in Amsterdam (Jonkers Labor), dem Institute of Cancer Research in London (Lord Labor), dem Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute in Toronto (Durocher Labor) und dem Genome Integrity Laboratory in Oxford (Chapman Labor) hat ein Forschungsteam der Universität Bern nun drei verschiedene Resistenzmechanismen gegen diese PARP-Inhibitoren identifiziert. Die Erkenntnisse können dazu verwendet werden, neue Ansätze gegen Therapieresistenzen zu entwickeln. Durch diese Forschung wurden auch neue Einsichten in grundsätzliche Mechanismen der DNA-Reparatur gewonnen. Die Resultate wurden in den Fachzeitschriften «Cancer Cell», «Cell Reports» und «Nature» publiziert.

Millionen von Krebszellen untersucht

Mit Hilfe der Genschere CRISPR/Cas9 und der zielgerichteten Abschaltung von Genen konnten die Forschenden herausfinden, welche Gene die DNA-Reparatur im Zusammenhang mit der

Krebstherapie steuern. Sie modifizierten Millionen von BRCA-mutierten Krebszellen genetisch, wobei sie im Durchschnitt nur 1 Gen pro Zelle veränderten. Nachdem diese Millionen von Zellen dann mit PARP-Inhibitoren behandelt wurden, blieben jene Zellen übrig, die aufgrund bestimmter genetischer Veränderungen resistent wurden und die Behandlung überlebten. «Die Veränderungen in diesen Zellen gaben uns dann einen Hinweis, welche Gene in der Resistenzentwicklung involviert sind», sagt Sven Rottenberg von der Vetsuisse-Fakultät der Universität Bern. Hierzu kultivierten die Forschenden die Tumorzellen auch in einer dreidimensionalen Matrix, was den Vorteil bietet, dass diese Zellkulturen den echten Tumoren ähnlicher sind (vgl. [Medienmitteilung zu 3D-Organoiden vom 11.12.2017](#)). Mit Hilfe dieser Tests entdeckten die Forscher, dass der Erfolg der PARP Inhibitoren abhängig ist von der Funktion von weiteren Proteinen, welche ebenfalls bei der Reparatur von DNA-Brüchen involviert sind. Fällt die Funktion dieser zum Teil neu entdeckten Proteine aus, kommt es zur Resistenz gegen die PARP-Inhibitoren.

Achillesferse der Tumore nutzen

Durch das Verständnis der genauen Resistenzmechanismen ergeben sich neue Chancen: «In unseren Modellen haben wir gesehen, dass die Tumore, die gegen eine Behandlung durch PARP-Inhibitoren resistent sind – aufgrund des Ausfalls von weiteren DNA Reparatur-Proteinen – durch Radiotherapie oder bereits etablierten Krebsmedikamenten wie Temozolamid bekämpft werden können. Dies eröffnet Therapiemöglichkeiten für Patientinnen und Patienten, bei denen der Krebs nach einer anfänglich erfolgreichen PARP-Inhibitor-Behandlung erneut auftritt», erklärt Rottenberg. Seine Forschungsgruppe arbeitet daran, weitere Schwachstellen der resistenten Tumore zu finden, mit der Hoffnung, neue Therapieansätze zu entwickeln und die Resistenz von Krebs, der aufgrund defekter Reparatur-Proteine entsteht, zu überwinden.

Die Forschung von Sven Rottenberg wird unterstützt vom Schweizer Nationalfonds (SNF), der Krebsliga Schweiz, der Niederländischen Krebsliga (KWF), sowie der EU (European Research Council, ERC). Die vorliegende Studie ist eine Zusammenarbeit der Universität Bern mit dem Netherlands Cancer Institute (NKI) in Amsterdam (Jonkers und Wessels Labore), dem Institute of Cancer Research in London (Lord Labor), dem Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute in Toronto (Durocher Labor) und der Universität Zürich (Lopes Labor), des Danish Cancer Society Research Center in Kopenhagen und Karolinska Institutes in Stockholm (Bartek Labore), der University of Oxford (Chapman und Tarsounas Labore), der University of Manchester (Ogilvie Labor), der University of Leiden (van Attikum Labor), und der University of Groningen (van Vugt Labor).

Publikationen:

Gogola E, Duarte AA, de Ruiter JR, Wiegant WW, Schmid JA, James DI, Guerrero Llobet S, Vis DJ, Annunziato S, van den Broek B, Barazas M, Kersbergen A, de Bruijn R, van de Ven M, Tarsounas M, Ogilvie DJ, van Vugt M, Wessels LFA, Bartkova J, Gromova I, Andújar Sánchez M, Bartek J, Lopes M, van Attikum H, Borst P, Jonkers J, Rottenberg S. *Selective loss of PARG restores PARylation and counteracts PARP inhibitor-mediated synthetic lethality*. Cancer Cell, 11 June 2018, [doi:https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.05.008](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.05.008)

Barazas M, Annunziato S, Pettitt SJ, de Krijger I, Ghezraoui H, Roobol SJ, Lutz C, Frankum J, Song FF, Brough R, Evers B, Gogola E, Bhin J, van de Ven M, van Gent DC, Jacobs JLL,

Chapman R, Lord CJ, Jonkers J, Rottenberg S. *The CST Complex Mediates End Protection at Double-Strand Breaks and Promotes PARP Inhibitor Sensitivity in BRCA1-Deficient Cells*. Cell Rep. 2018 15 May 2018; 23(7): 2107-2118. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.04.046>

Noordermeer SM, Adam S, Setiapura D, Barazas M, Pettitt SJ, Ling AK, Olivieri M, Álvarez-Quilón A, Moatti N, Zimmermann M, Annunziato S, Krastev DB, Song F, Brandsma I, Frankum F, Brough R, Sherker A, Landry S, Szilard RK, Munro M, McEwan A, Goullet de Rugy T, Lin ZY, Hart T, Moffat J, Gingras AG, Martin A, van Attikum H, Jonkers J, Lord CJ, Rottenberg S, Durocher D. *The Shieldin complex mediates 53BP1-dependent DNA repair*. Nature 2018, 18 July 2018, [doi: 10.1038/s41586-018-0340-7](https://doi.org/10.1038/s41586-018-0340-7)

Hind Ghezraoui, Catarina Oliveira, Jordan R. Becker, Kirstin Bilham, Daniela Moralli, Consuelo Anzilotti, Roman Fischer, Mukta Deobagkar-Lele, Maria Sanchiz-Calvo, Elena Fueyo-Marcos, Sarah Bonham, Benedikt M. Kessler, Sven Rottenberg, Richard J. Cornall, Catherine M. Green, J. Ross Chapman, *53BP1 cooperation with the REV7-shieldin complex underpins DNA structure-specific NHEJ*, Nature 2018, 25 July 2018, [doi: 10.1038/s41586-018-0362-1](https://doi.org/10.1038/s41586-018-0362-1)

Kontakt:

Prof. Dr. Sven Rottenberg
Institut für Tierpathologie, Vetsuisse-Fakultät der Universität Bern
Tel. +41 31 631 23 95 / sven.rottenberg@vetsuisse.unibe.ch

Bildlegenden:

Abb. 1: Analyse von DNA-Reparaturmechanismen in Zellen per Fluoreszenz-Mikroskopie.
© Conrad von Schubert.

Abb. 2: PARP Inhibitor-resistente Zellen mit wieder hergestellter DNA-Reparatur. Blau: DNA in den Zellkernen (links oben); Grün: sogenannte PAR-Ketten welche als Plattform für DNA-Reparaturproteine dienen (rechts oben); Rot: rekrutierte DNA-Reparatur Proteine (links unten); Mix aller 3 Farben (rechts unten). © Universität Bern