

Sanofi-Aventis-Preis (Kurzvortrag) 2012 für Elif Unterberger

Identifizierung von Biomarkern für nicht-geotoxische Kanzerogene auf genetischer, epigenetischer und transkriptioneller Ebene.

Das klassische Mehrstufenmodell der Kanzerogenese beschreibt die Entstehung von Tumoren als einen mehrstufigen Prozess, der durch initiiierende Mutationen ausgelöst und im Folgenden durch sogenannte Tumorpromotoren begünstigt wird. Als Initiatoren können geotoxische Substanzen wirksam sein, da sie direkt mit der DNA wechselwirken und potentiell persistierende Mutationen auslösen können. Nicht-geotoxische Kanzerogene wie das Barbiturat Phenobarbital sind Agenzien, welche keine unmittelbaren DNA-Schäden verursachen, sondern die Entstehung von Tumoren über epigenetische Mechanismen begünstigen können. Dazu gehören unter anderem Veränderungen des Histonmodifikations- oder DNA-Methylierungsmusters. Die genauen molekularen Mechanismen von nicht-geotoxischen Kanzerogenen und ihr Zusammenwirken mit geotoxischen Substanzen während der Krebsentstehung sind nach wie vor weitestgehend unaufgeklärt. Dies stellt unter anderem bei der Entwicklung neuer pharmazeutischer Wirkstoffe ein Problem dar, da keine verlässlichen Kurzzeittestsysteme für nicht-geotoxische Kanzerogene existieren.

Um spezifische Biomarker für nicht-geotoxische Substanzen zu identifizieren, wurde ein umfassendes molekulares Profil von Lebertumoren der Maus, die durch Phenobarbital promoviert wurden, erstellt. Der Großteil der auf diese Weise herbeigeführten Tumore trägt aktivierende Punktmutationen im β -Catenin-Gen. Das Gewebematerial wurde mittels unterschiedlicher Microarray-Techniken auf Veränderungen der miRNA- und mRNA-Expression, DNA-Methylierung sowie des (Phospho-)Proteoms untersucht und die Daten anschließend bioinformatisch ausgewertet. Durch integrative Datenanalyse mit dem eigens zu diesem Zweck entwickelten Programm InCroMAP auf genetischer, epigenetischer und transkriptioneller Ebene konnte unter anderem festgestellt werden, dass in *Ctnnb1*-mutierten Tumoren charakteristische Veränderungen des Aminosäure- und Glucosestoffwechsels stattfinden. Des Weiteren ist in diesen Tumoren die Expression einiger nicht-codierender RNAs, deren Gene in einem Cluster organisiert sind, hochreguliert. Gewebefärbungen mittels In-situ-Hybridisierung bestätigten die spezifische Überexpression einer dieser RNAs in *Ctnnb1*-mutierten Tumoren und damit deren Relevanz als Biomarker für das nicht-geotoxische Kanzerogen Phenobarbital.

Elif Unterberger

Geboren 1986 in Den Haag, Niederlande; 2004-2009 Studium der Biochemie in Tübingen; 2008/2009 Diplomarbeit zum Thema „Das *hairless*-Gen und seine mögliche Rolle bei der Krebsentstehung“ in der Gruppe von Prof. Michael Schwarz, Abteilung Toxikologie, Universität Tübingen; seit 2009 Doktorarbeit zum Thema „Molekulare Charakterisierung *Cttnb1*- und *Ha-ras*-mutierter Mauslebertumore mit dem Ziel der Identifizierung von Biomarkern für nicht-gentoxische Kanzerogene“ bei Prof. Michael Schwarz, Abteilung Toxikologie, Universität Tübingen