

Kristina Riedmann

Dr. med.

Identifizierung methylierungssensitiver genetischer Loci im Genom des humanen kolorektalen Karzinoms

Fachgebiete/Einrichtungen: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)

Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Frank Lyko

Die DNA-Methylierung bildet einen essenziellen Bestandteil der epigenetischen Regulation der Genaktivität einer Zelle und beeinflusst damit maßgeblich die Zellentwicklung und -funktion. Zudem ist in Krebszellen eine aberrante, tumorassoziierte *de novo* Methylierung von Promotorregionen bekannt, die durch die fehlerhafte transkriptionelle Stilllegung von Tumorsuppressorgenen zur Tumorgenese beitragen kann. Obwohl diese aberranten Methylierungsmuster in allen menschlichen Tumorentitäten häufig vorkommen, ist nicht vollständig geklärt, welche Mechanismen für diesen Prozess verantwortlich sind. Es konnte gezeigt werden, dass die konditionale Überexpression der *de novo* Methyltransferase DNMT3B in Kolonepithelzellen zu einer Erhöhung der intestinalen Tumorgenese und zu einer ortsspezifischen *de novo* Methylierung führt. Genomweite Analysen dieses transgenen Mausmodells identifizierten ca. 1500 annotierte Genloci, die eine DNMT3B-vermittelte *de novo* Methylierung aufwiesen. Ein Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, zu überprüfen, ob die *de novo* Methyltransferase DNMT3B auch im menschlichen kolorektalen Karzinom an der tumorassoziierten *de novo* Methylierung beteiligt ist. Es wurden deshalb 50 der murinen DNMT3B-Zielregionen, die eine mögliche Funktion als Tumorsuppressor besaßen und deren Methylierungsstatus im Darmkrebs noch unbekannt war, in einer umfassenden, quantitativen Methylierungsanalyse in 47 menschlichen Darmkrebsproben untersucht. Hierin zeigte sich, dass die Mehrzahl der murinen DNMT3B-Zielgene auch im humanen kolorektalen Karzinom eine tumorassoziierte *de novo* Methylierung aufwies. Außerdem konnte eine signifikante Überexpression von DNMT3B in den Karzinomproben dargestellt werden. Diese Beobachtungen unterstützten die Hypothese, dass DNMT3B einen wesentlichen Einfluss auf die tumorassoziierte *de novo* Methylierung im Menschen hat. Die regionale, DNMT3B-vermittelte Hypermethylierung stellt zudem ein hoch attraktives Werkzeug für die Darmkrebsdiagnostik und -therapie dar. Es

gelang mit LMX1B, OTP, SSTR4 und IKZF1 vier hochsensitive und -spezifische Biomarker zu identifizieren und anhand eines umfangreichen Patientenkollektivs zu validieren. Insbesondere die Kombination von LMX1B und IKZF1 eignet sich mit AUC-Werten bis 0,999 hervorragend für die Detektion von kolorektalen Karzinomen. Vor allem für die nicht-invasive Darmkrebsdiagnostik könnten diese Biomarker eine große Rolle spielen. Außerdem birgt die spezifische Inhibition der DNMT3B-medierten *de novo* Methylierung das Potenzial, die epigenetische Therapie von Darmkrebs entscheidend voranzutreiben und damit die Prognose betroffener Patienten langfristig zu verbessern.