

Nadja Vanessa Batora

Dr. med.

***BCOR* is a novel tumor suppressor gene in SHH-driven medulloblastoma**

Fach / Einrichtung: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)

Doktorvater: Prof. Dr. med. Stefan M. Pfister

SHH medulloblastoma (MB) is the best characterized MB subgroup regarding cell of origin. In most cases, somatic or germline alterations occur, which affect genes in the SHH signaling cascade, leading to a constitutively aberrant activation of SHH signaling. Pharmacological inhibitors of the SHH pathway are a promising approach but only show transient efficacy because of resistance developing. Hence, it is of paramount importance to understand genetic events which cooperate with aberrant SHH signaling, in order to develop more effective, rational combinatorial therapeutic concepts, which improve the rates of patients being cured in this patient subgroup.

Genome-wide sequencing uncovered *BCOR* amongst the most commonly mutated genes in individuals with SHH-MB, being affected by mutation in 5% or deletion in 5-10% of SHH-MB. Most observed variants affecting *BCOR* were concluded to induce a loss-of-function. Somatic deletions and mutations are mostly limited to SHH-MB, suggesting that deregulated *BCOR* is a critical player in promoting MB development.

In this study, it was shown that somatic mutations or deletions contribute to the development of SHH-MB. *BCOR* was functionally validated as a novel SHH-MB tumor suppressor and the first mouse model was created confirming that epigenetic deregulation may lead to MB development in vivo.

In our case, *Bcor* ablation in *Ptch1*^{+/-} GNPs results in 100% penetrant SHH-MB with a median latency of ~ 2.5 months. *Bcor*^{+/-};*Ptch1*^{+/-} and *Bcor*^{-/-};*Ptch1*^{+/-} tumors histologically phenocopy parental *Ptch1*^{+/-} MB. Knockout of *Bcor* accelerates formation of cerebellar PNLs. The exact molecular mechanism(s) by which *Bcor* loss contributes to tumor formation remains to be determined.

Das SHH Medulloblastom (MB) ist die am besten charakterisierte MB Subgruppe. Somatische oder Keimbahnveränderungen, die Gene des SHH Signalwegs betreffen treten in den meisten Fällen auf und resultieren in konstitutiv aberranter Aktivierung der SHH Signalkaskade. Pharmakologische Inhibitoren des SHH Signalwegs sind ein ermutigender Ansatz aber zeigen auf Grund sich entwickelnder Resistenz nur vorübergehende Wirksamkeit. Daher ist es von entscheidender Bedeutung, genetische Ereignisse, die mit aberranter Aktivierung des SHH Signalwegs kooperieren, zu verstehen, um effektivere Kombinationstherapien zu entwickeln, die in dieser Patientensubgruppe die Heilungsquote verbessern.

Next-generation Sequencing hat *BCOR* unter den am häufigsten mutierten Genen in Patienten der SHH-Subgruppe identifiziert, wo *BCOR* in 5% der Fälle von Mutationen oder in 5-10% der Fälle von Deletionen betroffen ist. Die Mehrheit der beobachteten Varianten führen zu einem Funktionsverlust des Gens. Somatische Mutationen und Deletionen sind weitestgehend auf die SHH-Subgruppe beschränkt, suggerierend dass die Deregulation dieses Gens eine kritische Rolle in der Entwicklung des MB spielt.

In dieser Studie wurde gezeigt, dass somatische Mutationen und Deletionen zur Entwicklung des SHH-MB beitragen. *BCOR* wurde funktionell als neuer Tumor-Suppressor validiert. Zudem wurde das erste Mausmodell entwickelt, welches bestätigt dass epigenetische Deregulation zur MB Entwicklung in vivo führen kann.

In diesem Fall führte die Ablation von *Bcor* in *Ptch1*^{+/-} GNPs mit 100 prozentiger Penetranz und einer medianen Latenz von ~ 2.5 Monaten zu einem SHH-MB. *Bcor*^{+/-};*Ptch1*^{+/-} und *Bcor*^{-/-};*Ptch1*^{+/-} Mäuse sind ihren elterlichen *Ptch1*^{+/-} MB morphologisch sehr ähnlich. Der Knockout von *Bcor* beschleunigt die Bildung präneoplastischer Läsionen im Kleinhirn. Der exakte molekulare Mechanismus, über welchen der Verlust von *Bcor* zur Tumor Entwicklung führt bleibt zu bestimmen.