

Ranja Andriantsoa

Dr. Sc. hum

The marbled crayfish *Procambarus virginalis*: a model organism in tumour genome evolution and a biocontrol agent of schistosomiasis.

DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)

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

Tiermodelle haben in der Krebsforschung bereits entscheidend zum Verständnis molekularer Mechanismen beigetragen. Klonale Evolution und epigenetische Veränderungen, sowie Anpassungen zeichnen das Erbgut von Tumorzellen während ihrer Entwicklung aus. Zugrundeliegende Vorgänge sind jedoch noch nicht geklärt und adäquate Tiermodelle hierfür stehen nur begrenzt zur Verfügung. Der Marmorkrebs (*Procambarus virginalis*) ist eine rein weibliche Art von Krebstieren, die sich ausschließlich über Parthenogenese fortpflanzt und folglich genetisch uniforme Nachkommen hervorbringt. Interessant ist die Ausbreitung dieses Krebses auf der Insel Madagaskar. Hier hat der Marmorkrebs in kurzer Zeit in weiten Teilen der Insel stabile Populationen gebildet. Die klonalen Eigenschaften des Marmorkrebses und die vielfältigen Ökosysteme auf Madagaskar bieten beste Voraussetzungen, um epigenetische Veränderungen sowie Anpassungen der Epigenetik in Abhängigkeit vom Ökosystem zu untersuchen.

Die vorliegende Arbeit bestätigt die Identität und genetische Uniformität von 33 etablierten Marmorkrebs-Populationen auf Madagaskar. Zur Verifizierung der genetischen Uniformität wurden insgesamt 55 Tiere aus den 33 Populationen genotypisiert. Die Ausbreitung dieser Populationen fand innerhalb von 12 Jahren statt. Schätzungen zufolge hat sich die Fläche mit Marmorkrebspopulationen von 10.000 auf 100.000 km² ver Hundertfacht. Unterschiedliche Methoden des ökologischen Monitorings wurden zur Bestimmung der Ausbreitungsfläche und der Charakterisierung der Habitate genutzt.

Die äußerst unterschiedlichen Habitate, die der Krebs trotz genetischer Uniformität besiedeln kann, deuten auf eine hohe epigenetische Anpassungsfähigkeit hin. Zur Analyse dieser Abhängigkeit wurde der Agilent Sure-Select XT Methyl-Seq target enrichment Assay

verwendet. Diese Methode basiert auf der Bisulfit-Sequenzierung ausgewählter DNA, um DNA-Methylierungsmuster verschiedener Krebse aus unterschiedlichen Habitaten vergleichen zu können. Die Ergebnisse der Analyse von 23 Tieren aus zwei unterschiedlichen Habitaten gaben Hinweise auf die Existenz epigentischer Ökotypen.

Zudem zeigt die Arbeit auf, dass der Marmorkrebs ein effektiver Fressfeind der Wasserschnecke *Biomphalaria pfeifferi* ist. Diese ist der Zwischenwirt für den parasitären Wurm *Schistosoma mansoni*, der ein großes Problem für die Gesundheit der madagassischen Bevölkerung darstellt. In einem Laborexperiment konnten die Nahrungskettenverhältnisse des Marmorkrebses und *B. pfeifferi* ermittelt werden. Die Ergebnisse zeigen, dass der Marmorkrebs potenziell als biologische Kontrolleinheit in der Bekämpfung der durch den Parasiten hervorgerufenen Krankheit Schistosomiasis fungieren kann. Dies ist von großer Bedeutung, da noch immer mehr als 50% der Bevölkerung auf Madagaskar mit dem Parasiten infiziert sind.

Zusammenfassend legt diese Arbeit dar, dass eine Analogie zwischen Tumorzellen und Marmorkrebsen im Hinblick auf Klonalität, räumliche und zeitliche Ausbreitung sowie Adaption besteht, aufgrund dessen sich der Marmorkrebs als neues und valides Modellsystem anbietet. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass der Marmorkrebs eine wichtige Rolle in der Kontrolle der Schistosomiasis einnehmen kann. Beide Kernpunkte der Arbeit zeigen die große Bedeutung des Marmorkrebses für die medizinische Forschung.