

# Methylierungs-Profilung im Rhabdomyosarkom

## Projekt

*Dr. Med. Eva Katharina Brack*

Sarkome gehören zu den heimtückischsten und aggressivsten pädiatrischen Malignitäten. Metastasen kommen häufig vor und die Rückfallraten sind hoch. In den letzten 40 Jahren sind die Heilungsraten deutlich gestiegen. Dazu beigetragen hat ein verbessertes Verständnis der Pathophysiologie dieser Krankheit und eine Behandlung der Patienten gemäss kooperativen, internationalen Behandlungsprotokollen. Trotz einer laufenden Optimierung der Therapieprotokolle stagnieren seit zwanzig Jahren die Fortschritte auf diesem Gebiet. Die Gesamtüberlebensrate von Patienten mit fortgeschrittener, metastasierter oder rezidivierender Erkrankung bleibt tief. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit für neue Behandlungsstrategien, die den molekularen und epigenetischen Hintergrund der Patiententumoren berücksichtigen. Möglicherweise lassen sich aus dem epigenetischen Status nicht nur Rückschlüsse auf Risikoprofile, sondern auch auf die Empfindlichkeit gegenüber bestimmten Krebsmedikamenten ziehen. Bisher haben nur wenige Studien den epigenetischen Status, z.B. den DNA-Methylierungsstatus, von Rhabdomyosarkomen (RMS) charakterisiert. Des Weiteren gibt es keine Studien, die den Methylierungsstatus mit dem klinischen Ergebnis korrelieren und dabei verschiedene Patientencharakteristika detailliert berücksichtigen. Wir glauben jedoch, dass - ähnlich wie der Einfluss genetischer Eigenschaften auf das Risikoprofil des Patienten (darunter spezifische Translokationen) - auch epigenetische Muster direkt mit den Behandlungsergebnissen korreliert werden können. Wir schlagen deshalb vor, eine grosse Sammlung von RMS-Proben und die dazu gehörenden klinischen Daten zu benutzen, um eine DNA-Methylierungsanalyse durchzuführen. Dabei werden wir die Daten mit einem breiten Spektrum an klinischen Parametern korrelieren. Um neue Erkenntnisse über den epigenetischen Status des RMS und seine Korrelation mit den klinischen Ergebnissen zu gewinnen, werden wir folgende spezifische Ziele anvisieren:

## 1. Ziel

Wir werden einen array-basierten DNA-Methylierungs-Profilung Ansatz anwenden, um DNA-Methylierungsprofile in einer grossen Sammlung von primären und Rezidiv-RMS-Proben, die alle Subtypen abdecken, zu bestimmen. Diese Methylierungsprofile werden dann mit mehreren klinischen Parametern und den aus den Krankenakten ersichtlichen Behandlungserfolgen korreliert. Wir gehen davon aus, dass die Methylierungsprofile neue Einheiten innerhalb der histologischen Untergruppen aufdecken werden und dass diese für eine neuartige Klassifikation angewendet werden können.

Weitere Korrelationsanalysen mit den klinischen Merkmalen werden uns helfen, Risikogruppen anhand ihres Methylierungsprofils zu identifizieren. Ein Vergleich der Methylierungsprofile von primären und rezidivierten Proben desselben Patienten wird uns erlauben, die Mechanismen, die zum Auftreten von Rückfällen und Medikamentenresistenzen führen, besser zu verstehen.

## 2. Ziel

Wir werden in den Methylierungsdaten Marker für das Ansprechen auf Medikamente identifizieren. Zu diesem Zweck werden wir ein Methylierungs-Profilung unserer etablierten, aus

Patienten stammenden Xenotransplantate (PDX, patient-derived xenograft) durchführen. Diese Profile werden wir mit den Profilen der Patientenproben vergleichen und mit den bereits existierenden Medikamentenprofilen der PDX korrelieren.

### 3. Ziel

Wir werden relevante Gene, die von der deregulierten DNA-Methylierung betroffen sind, identifizieren. Dazu werden wir mittels RNA-Sequenzierung Genexpressionsprofile aus unseren Patienten- und PDX-Proben, sowie aus Kontrollzellen der myogenen Linien untersuchen. Wir gehen davon aus, dass sich die differentielle Methylierung auf der mRNA-Ebene widerspiegelt und dass somit Gene identifiziert werden können, die für das Behandlungsergebnis, für das Risiko eines Rezidivs und für Medikamentenresistenzmuster verantwortlich sind.

Insgesamt erwarten wir, dass diese Studie neue, relevante Einblicke in die Molekularbiologie des RMS liefern wird. Wir kombinieren hochmoderne Methoden des molekularen Profilings von Patientenproben mit Parametern der klinischen Ergebnisse. So wird diese Studie zu einer genaueren Risikoprofilierung von individuellen Patienten beitragen und helfen, Behandlungsstrategien und -entscheidungen zu optimieren. In diesem translationalen Projekt fließen im Labor gewonnene Daten direkt in die klinische Praxis.