

# 533.868 € für die Erforschung der Zellteilung von Krebszellen



## BIOGRAFIE

**NAME:** Dr. Andreas Girod

**GEBURTSdatum:** 1.11.1963

**NATIONALITÄT:** Deutsch

**TITEL:** Dr. rer. nat.

**DOKTORARBEIT:**

DKFZ Heidelberg, Deutschland

**BERUFLICHER WERDEGANG:**

- Imperial Cancer Research Fund, London, UK
- EMBL Heidelberg, Deutschland
- University of Thrace, Griechenland
- LSRU, Universität Luxemburg (seit 03/2012), Koordinator der zentralen Einrichtung für Lichtmikroskopie

Die Fondation Cancer unterstützt ein Forschungsprojekt von Dr. Andreas Girod der *Life Sciences Research Unit* (LSRU) der Universität Luxemburg. Der Titel des Projektes lautet *Mapping the interaction profile of microtubule associated proteins (MAPs) in time and space, during out of control cell division in cancer – “2MAP cancer”*. Das Ziel besteht darin, zu verstehen, wie die Regulation der Zellteilung bei Krebszellen funktioniert.

In einem gesunden Menschen unterliegt die Zellteilung einer strikten Regulation, die sehr stark von Faktoren außerhalb der einzelnen Zelle bewirkt wird. Zellteilung findet grundsätzlich nur statt, wenn dies für das Wachstum des Organismus, die Aufrechterhaltung seiner Funktionen oder die Heilung von Wunden notwendig ist. Krebszellen entziehen sich der Regulation: Sie reagieren beispielsweise nicht länger auf externe Signale, die ihr Wachstum kontrollieren und übergehen Kontrollpunkte (*Checkpoints*), welche die Teilung und das Weiterleben schadhafter Zellen eigentlich verhindern sollten. Krebszellen können sogar dem programmierten Zelltod entgehen, der im gesunden Organismus beispielsweise dazu dient, entartete oder von Krankheitserregern infizierte Zellen gezielt zu entfernen.

Kommt es zur Zellteilung, ist daran auch die Teilung des Zellkerns (Mitose) gekoppelt, welcher nicht nur die genetische Information für die einzelne Zelle, sondern für den gesamten Organismus enthält. Dieses Erbgut ist landläufig als

DNS (englisch *DNA*) bekannt und liegt in Form von Chromosomen vor.

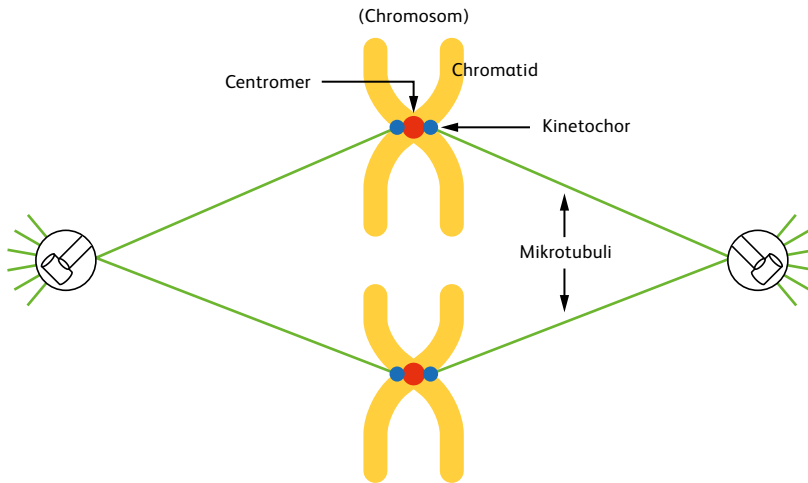
Während der Mitose wird eine identische Kopie eines jeden Chromosoms hergestellt. Jedes Chromosom besteht aus zwei sogenannten Schwester-Chromatiden, die am sogenannten Centromer zusammengehalten werden, wodurch das Chromosom ein X-förmiges Aussehen erhält (Abbildung 1).

Die mitotische Spindel (Abbildung 1) ist die molekulare Vorrichtung einer Zelle, die das genetische Material auf die beiden entstehenden Tochterzellen verteilt und im Normalfall sicherstellt, dass jede der Tochterzellen jeweils eines der beiden Schwester-Chromatiden eines jeden Chromosoms erhält. Für die Teilung der Chromatiden bildet sich am Centromer für jedes der beiden Schwester-Chromatide ein sogenanntes Kinetochor, an welches von den Spindelpolen herauswachsende Proteine (Mikrotubuli) binden und im Laufe der Mitose jeweils eines der Schwester-Chromatide zu einem der Spindelpole ziehen. Fehler in der Mitose führen

häufig zur sogenannten Aneuploidie, einer Situation, in der die bei der Zellteilung entstehenden Tochterzellen nicht die richtige Anzahl an Chromosomen (bzw. Chromatiden) erhalten: Einige Zellen erhalten mehr und andere weniger Chromosomen oder Teile davon.

(*Spindle Assembly Factors* SAFs; z. B. TPX2, Aurora A, HURP, CHD4).

Auch Dr. Girod und sein Forschungsteam haben in ihrer bisherigen Forschung SAFs identifiziert und nachgewiesen, dass einige davon in



**Abb. 1.** Mitotische Spindel. Jedes Chromosom besteht aus 2 Schwester-Chromatiden, welche vom Centromer zusammengehalten werden. Am Centromer bildet sich für jedes der beiden Schwester-Chromatide ein Kinetochor. Jeder der beiden Spindelpole bindet über Mikrotubuli an das Kinetochor jeweils eines der Schwester-Chromatiden und zieht dieses im Laufe der Mitose zu sich, wodurch sich die gleichmäßige Aufteilung des Erbguts ergibt.

### Projektbeschreibung

Die mitotische Spindel besteht aus röhrenförmigen Filamenten, die aus Proteinen aufgebaut sind (Mikrotubuli), molekularen Motoren und weiteren Proteinen, die mit den Mikrotubuli interagieren (MAPs; Mikrotubuli-assoziierte Proteine). Ein wichtiger Faktor bei der Mitose ist die "kleine GTPase" Ran, welche die Aktivität von Proteinen steuert, die ihrerseits die Bildung des Spindel-Apparates kontrollieren

verschiedenen, vorübergehend gebildeten Komplexen interagieren und so vermutlich die Kernteilung in ihren einzelnen Schritten steuern. **Daher ist das Team nun daran interessiert, wie diese Komplexe funktionieren und wie sie die korrekte Aufteilung des Erbguts auf die Tochterzellen kontrollieren, bzw. die einzelnen Schritte koordinieren.**

Um zu verstehen, wie Ran eine dynamische mitotische Spindel generiert und die Mitose kontrolliert, möchten Dr. Girod und sein Team untersuchen, wie diese SAFs während der verschiedenen Phasen der Mitose in räumlicher und zeitlicher Anordnung miteinander interagieren und welche Konstellation für welche Geschehnisse zur Bildung und Funktion der mitotischen Spindel verantwortlich ist.

Diese Interaktionen werden beispielsweise in lebenden Kultur-Krebszellen mithilfe verschiedener hochmoderner mikroskopischen Techniken untersucht.

Das System, welches in erster Linie für dieses Forschungsprojekt verwendet werden soll, steht der LSRU der Universität Luxemburg seit wenigen Jahren durch die Förderung der Fondation Cancer zur Verfügung. Dabei handelt es sich um ein sogenanntes *Spinning Disk Confocal Microscope*, welches für die Beobachtung von lebenden Zellen in Kulturschalen hervorragend geeignet ist. In diesen Kulturschalen wachsen die Zellen flächig nebeneinander (*Mono-layer*), wodurch sie mikroskopisch verhältnismäßig leicht mit einer hohen räumlichen Auflösung zu untersuchen sind. Dieses quasi 2D-Wachstum entspricht aber meist nicht der Situation im Körper, wo Zellverbände sich in der Regel in allen drei Dimensionen ausdehnen. **Vorliegende Erkenntnisse deuten darauf hin, dass in Abhängigkeit von der Fragestellung, Ergebnisse stark davon beeinflusst sein können, ob Versuche in einer zellulären 2D- oder 3D-Umgebung durchgeführt werden.** Aus diesem

Grund liegt ein Fokus des Projekts auf Untersuchungen von 3D-Zellverbänden – sogenannten Spheroids. Dabei kommt die sogenannte Lichtblattmikroskopie (bzw. SPIM; *Selective Plane Illumination Microscopy*) zum Einsatz, welche die optische Durchdringung auch dickerer Zellschichten (bzw. Geweben) erlaubt und sehr kontrastreiche Bilder liefert. Diese außerordentlich leistungsfähige Technologie ist noch relativ neu und bislang in der Regel nur in größeren, finanziell gut ausgestatteten Forschungseinrichtungen zu finden. Eine sehr einfache Variante dieser Technologie wird gegenwärtig in einer Kooperation zwischen der zentralen Einrichtung für Lichtmikroskopie der LSRU und der entsprechenden Einheit am *Luxembourg Centre for Systems Biomedicine* (LCSB) entwickelt und aufgebaut und kann hoffentlich in absehbarer Zeit zumindest für einfache Beobachtungen verwendet werden. Komplexere Versuche werden in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Ernst Stelzer von der Universität Frankfurt durchgeführt.

## Ziele des Projekts

Aneuploidie ist ein Phänomen, welches in ca. 70% aller soliden Tumoren gefunden wird (1). Es wird angenommen, dass eine abnormale Chromosomen-Ausstattung zu einer erhöhten genomischen Instabilität von Zellen führt (2). Der molekulare Mechanismus, welcher dieser erhöhten Rate der Chromosomen-Fehlverteilung und DNA-Schäden in aneuploiden Zellen zugrunde liegt, ist noch immer nicht vollständig verstanden und somit Gegenstand der Krebs-Grundlagenforschung.

Die genomische Stabilität basiert u. a. auf der Aktivität verschiedener Protein-Komplexe, welche beispielsweise an der präzisen räumlichen und zeitlichen Regulation von Prozessen während der Mitose, wie der Ordnung von Chromosomen (*Alignment*) und der Reparatur des Erbguts (DNS), beteiligt sind. Änderungen der Menge einzelner Komponenten solcher Komplexe (Änderung der Stöchiometrie), welche MAPs

(z. B. HURP, TPX2) mit sogenannten *Nucleosome Remodeling Subunits* (z. B. CHD4) (3) verbinden, könnten zu einer veränderten Regulation der Chromosomenverteilung und in der Konsequenz zur genomischen Instabilität führen.

Das Ziel des Projekts besteht darin, zu verstehen, wie die Regulation zwischen verschiedenen Ran-regulierten SAFs im Verlauf der Zellteilung funktioniert und welche Auswirkungen diese verschiedenen Kombinationen von Proteinen auf den Aufbau der mitotischen Spindel und die korrekte Teilung der Chromosomen haben.

Diese Interaktionen werden vom Forschungsteam bereits ansatzweise in der oben beschriebenen 2D-Umgebung untersucht. Die vergleichende Untersuchung in einer 3D-Umgebung ist ein wichtiger Bestandteil des Projekts.

## Potentielle Bedeutung des Projekts für Medizin und Forschung

Sogenannte Biomarker sind für die Entdeckung und eine erste Klassifizierung einer Krebserkrankung von großer klinischer Bedeutung. Die in diesem Projekt genannten Ran-regulierten Proteine wurden bereits als potentielle Biomarker identifiziert. Aufgrund der hohen Dynamik ihrer Wechselwirkungen fehlen bislang aber fundierte Daten, um sie als Biomarker effektiv nutzen zu können.

Ran-regulierte Proteine eignen sich beispielsweise als Biomarker, wenn sie als Bestandteil der zuvor beschriebenen, möglicherweise krankhaft veränderter/deregulierter Komplexe identifiziert werden können. Dieses wäre ein wertvolles Werkzeug für eine noch gezieltere Behandlung der Krankheit, da es eine genauere Beschreibung des verantwortlichen Mechanismus zuließe. Dadurch ließen sich vermutlich ungewünschte Nebeneffekte, beispielsweise einer Chemotherapie, weiter minimieren und dadurch die Lebensqualität des Patienten und auch seines sozialen Umfelds, deutlich erhöhen.

## Referenzen

- 1 Mertens F., Johansson B., Fioretos T. and Mitelman F. (2015). The emerging complexity of gene fusions in cancer. *Nat Rev Cancer*. (6): 371-81.
- 2 Potapova TA., Zhu J. and Li R. (2013). Aneuploidy and chromosomal instability: a vicious cycle driving cellular evolution and cancer genome chaos. *Cancer Metastasis Rev*. (3-4): 377-89.
- 3 Hideki Yokoyama, Konstantinos Nakos, Rachel Santarella-Mellwig, Sofia Rybina, Jeroen Krijgsvelde, Maria D. Koffa & Iain W. Mattaj (2013). CHD4 Is a RanGTP-Dependent MAP that Stabilizes Microtubules and Regulates Bipolar Spindle Formation. *Current Biology* (23): 2443-2451.

V. l. n. r.: Dr. Carlo Bock, Präsident der Fondation Cancer, Prof. Dr. Tonie Van Dam, Vizerektorin der Universität Luxemburg, Dr. Andreas Girod, Forscher der Life Sciences Research Unit (LSRU) der Universität Luxemburg und Lucienne Thommes, Direktorin der Fondation Cancer

