

Zusammenfassung des Forschungsprojekts „Epigenetische und transkriptionelle Charakterisierung von *SMARCA4* mutierten atypischen teratoiden/rhabdoiden Tumoren“

Atypische teratoide/rhabdoide Tumoren (AT/RTs) sind seltene, sehr aggressive kindliche Hirntumoren, die vor allem in dem ersten Lebensjahr auftreten. Im Gegensatz zu Hirntumoren im Erwachsenenalter, die häufig viele genetische Veränderungen tragen, ist die Erbsubstanz der AT/RTs fast vollständig intakt. Die einzig bekannten Veränderungen liegen in dem *SMARCB1* Gen (95% der Fälle) oder dem *SMARCA4* Gen (5% der Fälle). Trotz dieser genetischen Homogenität können AT/RTs mit einer *SMARCB1* Veränderung anhand weiterer biologischer Charakteristika in drei Subgruppen unterteilt werden. Diese unterscheiden sich beispielsweise in Bezug auf Alter der Patienten, Überleben und die Aktivierung spezieller Signalwege, die das Tumorwachstum treiben. AT/RTs mit einer *SMARCA4* Veränderung sind hingegen weitaus weniger gut charakterisiert. Bisherige Studien haben gezeigt, dass im Vergleich zu Patienten mit *SMARCB1* veränderten AT/RTs, Patienten mit *SMARCA4* veränderten Tumoren kürzer überleben und dass sie häufig jünger sind. Ferner ist die zugrundeliegende genetische Veränderung öfter bereits in der Erbsubstanz des Patienten vorhanden, sodass diese vererbbar ist. Molekulare Analysen der *SMARCA4* veränderten AT/RTs gibt es bisher nicht.

Tumoren weisen ein spezifisches Muster an DNA Methylierungen (chemische Veränderungen der Grundbausteine der DNA) auf, welches durch gezielte Analysen detektiert werden kann. Zudem werden häufig Gene, die ein Tumorwachstum begünstigen, vermehrt abgelesen. Um diese Gene zu identifizieren, werden so genannte RNA Sequenzierungsanalysen durchgeführt. In diesem Forschungsvorhaben möchten wir mittels DNA Methylierungs- und RNA Sequenzierungsanalysen erforschen, ob und inwieweit sich AT/RTs mit einer *SMARCA4* Veränderung molekular von den *SMARCB1* veränderten AT/RTs unterscheiden. Ziel ist es zu untersuchen, inwieweit *SMARCA4* veränderte AT/RTs sich in die beschriebenen Subgruppen eingliedern, oder ob sie eine eigene Gruppe bilden. Gleichzeitig sollen Tumor-treibende Signalwege identifiziert werden, die Ausgangspunkt für neue Therapien sein könnten. Diese Erkenntnisse könnten maßgeblich zum Verständnis dieser Tumorentität beitragen und damit letztendlich Therapiemöglichkeiten und das Überleben der Patienten verbessern.