



Laboratory of Radiobiology &
Experimental Radiooncology
Prof. Dr. Kai Rothkamp
Head of Laboratory



Bericht zum Forschungsprojekt „Targeting the DNA replication stress phenotype of KRAS mutant cancer cells“¹

Projektleitung: Prof. Dr. Kerstin Borgmann, Labor für Strahlenbiologie & Experimentelle Radioonkologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf/ Henning Willers, M.D, Department of Radiation Oncology, Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital

Doktorandin: Tara Al Zubaidi

Mutationen im KRAS Proto-Onkogen liegen in zahlreichen Tumorentitäten gehäuft vor und sind prädiktiv für die Resistenz gegenüber einer Tumorthherapie. Dabei stehen KRAS Mutationen auch im Zusammenhang mit einer Resistenz gegenüber der Strahlentherapie. Aktivierende KRAS Mutationen induzieren Replikationsstress in den Tumorzellen und aktivieren vermehrt den ATR-CHK1-Signalweg als Stressvermeidungsmechanismus. Durch Inhibition dieses Mechanismus soll der genomischer Stabilität entgegengewirkt werden und vermehrt zum Zelltod der Tumorzellen führen. Die Vulnerabilitäten von KRAS mutierten Tumoren zu charakterisieren, ist ein zentraler Schwerpunkt der Krebsforschung, wobei zunehmendes Interesse und Relevanz der Bedeutung des Replikationsstresses in KRAS mutierten Tumorzellen besteht.

Es wurde mit Hilfe des DNA-Fiber Assays der Replikationsstress in einer Gruppe von KRAS-mutierten und Wildtyp- Krebszelllinien analysiert. Korrelierend mit dem beobachteten erhöhten Replikationsstress wurde eine erhöhte Konzentrationen zytosolischer doppelsträngiger DNA in KRAS-mutierten Zellen im Vergleich zu Wildtyp-Zellen beobachtet. Trotz dieses Phänotyps wirkten Replikationsstress-induzierende Chemotherapien nicht gezielt auf KRAS-mutierte Zellen, und waren offensichtlich geschützt durch den aktivierten CHK1-Signalweg. Die Kombination mit einem CHK1-Inhibitor zeigte keine selektive Hemmung der KRAS-mutierten Krebszellen. Allerdings wurde beobachtet, dass Protonenbestrahlung in der Lage war, vorzugsweise in KRAS-mutierten Zellen die Progression der Replikation zu verlangsamen und einen Stopp zu induzieren. Zusammengefasst bieten unsere Ergebnisse einen Einblick in die KRAS-assozierte Replikationsstress-Reaktion, was neue therapeutische Möglichkeiten eröffnen könnte.

Die Forschungsergebnisse wurden im März 2021 im Scientific Reports veröffentlicht.

¹ www.nature.com/articles/s41598-021-83142-y