



## Preisträger Amgen/SAKK Research Grant 2011

PD Dr. Christian Ruiz, Institut für Pathologie, Schönbeinstrasse 40, 4031 Basel

### **Genomic analysis of flow-sorted clonal tumor populations from breast cancer patients: Genomic heterogeneity and clonal evolution.**

Bei der Entstehung und Entwicklung von Tumoren ereignen sich genomische Veränderungen, sogenannte Aberrationen, die den Tumorzellen zu einem besseren Wachstum verhelfen können. Bei den aus diesen genomischen Aberrationen resultierenden Proteinprodukten handelt es sich um attraktive Ziele einer neuen Form von gerichteten Medikamenten. Demzufolge ist es wichtig, neue genomische Aberrationen zu detektieren und die davon betroffenen Gene genauer zu analysieren. Zu dieser Analyse gehört aber auch die Untersuchung der Dynamik dieser Aberrationen: Welche sind früh in der Krebsentstehung entstanden? Welche haben die Metastasierung gefördert? Oder welche konnten die Therapieresistenz verursachen? Antworten auf diese Fragen sind essentiell für ein besseres Verständnis der Krebsentstehung und sind dementsprechend Gegenstand aktuellster Forschung. Erschwerend kommt bei einer solchen Analyse hinzu, dass viele Tumoren von intratumoraler Heterogenität geprägt sind. D.h. gewisse Tumoren können aus verschiedenen Tumorphysionen bestehen und diese Populationen können unterschiedliche genomische Aberrationen aufweisen.

In der hier vorgestellten Studie haben wir den Einfluss und die Wichtigkeit dieser intratumoralen Heterogenität in Bezug auf genomische Aberrationen beim Brustkarzinom untersucht. Dafür wurden gepaarte Biopsien selektioniert, d.h. Primärtumor und mindestens eine Metastase der gleichen Patientin. Bei der Analyse haben wir eine von uns entwickelte Methode angewandt, welche es erlaubt die verschiedenen Tumorphysionen innerhalb einer Biopsie mittels eines Durchflusszytometers zu detektieren und die dazugehörigen Zellen zu sortieren. Die sortierten Tumorzellpopulationen wurden darauf den genomischen Analysen unterzogen. In sechs von acht analysierten Primärtumoren waren mehrere Tumorphysionen vorhanden: eine diploide Tumorphysion und zusätzlich eine oder mehrere aneuploide Populationen. Mittels genomischer Analysen konnten wir zeigen, dass

sich diese Populationen genomisch unterscheiden. Interessanterweise konnten wir in den Metastasen nur diploide Tumorphyspopulationen nachweisen. Dies ist erstaunlich, da diese Populationen über weniger stark aberrierte Genome verfügen und grundsätzlich als weniger bösartig gelten. Natürlich konnten wir bei den genomischen Analysen auch beim Brustkarzinom bekannte genomische Aberrationen detektieren, wie zum Beispiel die Amplifikation des Onkogens HER2 oder die homozygote Deletion des Tumorsuppressorgens CDKN2A. Interessanterweise haben bei längeren Zeitabständen (z.B. Metastase wurde 12 Jahre nach Entfernung des Primärtumors entdeckt und biopsiert), die Anzahl der Aberrationen nicht stark zugenommen: Die wenigen dazugewonnenen Aberrationen werden uns nun helfen aufzuzeigen, welche Gene für die Progression und Metastasierung verantwortlich sind.

Zusammenfassend kann man sagen, dass wir in dieser Studie das Vorhandensein von intratumoraler genomischer Heterogenität beweisen konnten. In den von uns untersuchten Gewebeprobe, welche zu unterschiedlichen Zeitpunkten den gleichen Patientinnen entnommen wurden, haben wir konkrete Anhaltspunkte gefunden, dass die nicht so stark genomisch aberrierten Populationen für die Metastasierung und die Progression verantwortlich sein könnten. Aufgrund dieser spannenden Resultate wird nun diese Studie mit einem grösseren Kollektiv erweitert.