

LAUF FÜR DIE KREBSFORSCHUNG!

**SAMSTAG, 8. OKTOBER 2022
10-14 UHR**

#krebbsforschungslauf #wirlaufenfuer
#krebbsforschungslauf @meduniwien
www.krebbsforschungslauf.at



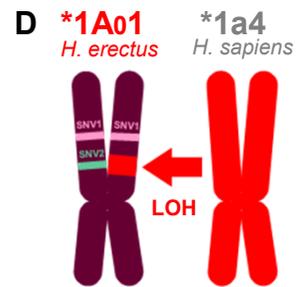
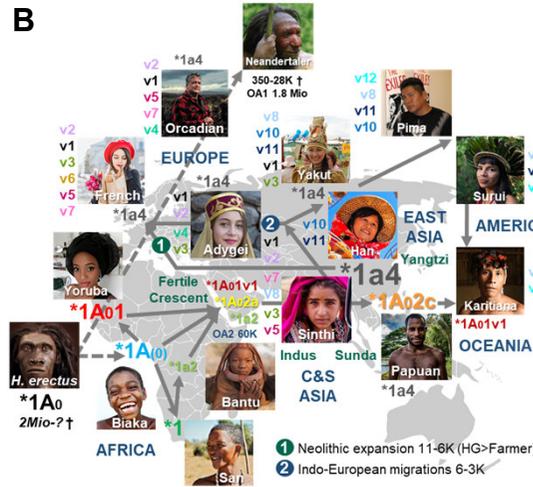
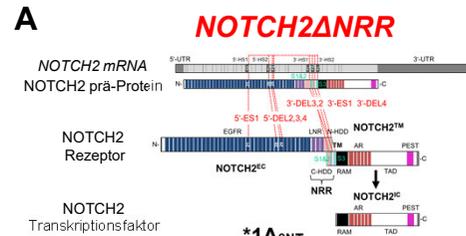
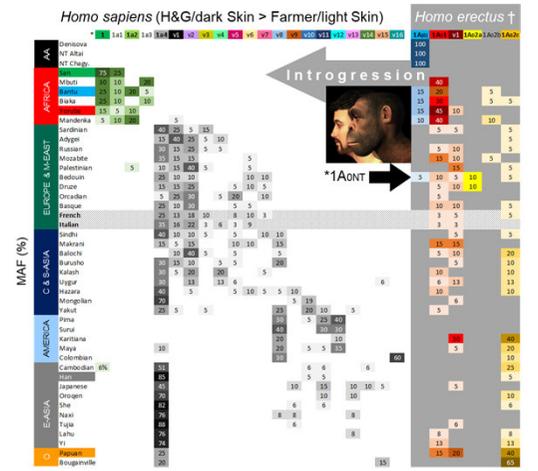
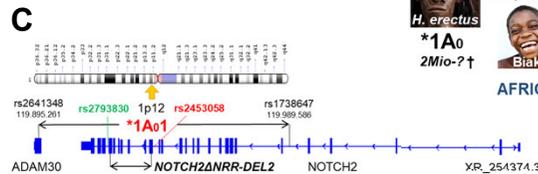
CCC Research Grants



Krebs. Wenn Evolution zum Bumerang wird

Rainer Hubmann, Martin Hilgarth, Torsten Haferlach, Ulrich Jäger, Medhat Shehata

Tumore und Leukämien entstehen durch Veränderungen im Erbgut von Stammzellen. Dadurch entkommen transformierte Zellen der räumlichen Nischenkontrolle und vermehren sich ungehindert im Körper. Über Liganden aktiviert, ermöglicht das Onkogen NOTCH2 die Stammzellproliferation. Chronisch lymphatische Leukämiezellen (CLL) bilden ein konstitutiv aktives NOTCH2 Protein, dem die sogenannte „Negative Regulatory Region“ (NRR) fehlt. Unsere Untersuchungen zeigen, dass die NRR Domäne in den Leukämiezellen auf der mRNA Ebene herausgeschnitten wird (A). Dieser Defekt ist in vielen Fällen mit einer archaischen NOTCH2 Genvariante assoziiert (*1A01), die ihren Ursprung in einer vor langer Zeit ausgestorbenen, afrikanischen *Homo erectus* Population haben dürfte (B). Während der Eroberung neuen Lebensraumes durch den modernen Menschen (*Homo sapiens*), kam es immer wieder zu Situationen, wo sich moderne mit archaischen Hominiden paarten und dadurch *Homo erectus* Gene in den *Homo sapiens* Genpool aufgenommen wurden (Introgression, C). Diese sind wahrscheinlich mit den jüngeren NOTCH2 Genvarianten nicht rekombinationskompatibel, was bei der Reparatur von DNA Brüchen zum NOTCH2ΔNRR „gain of function“ Phänotyp führen dürfte (D). Das Konzept, dass vererbte NOTCH2 Genkombinationen für bestimmte Neoplasien einen geographisch abhängigen Risikofaktor darstellen, könnte zu einem Paradigmenwechsel in der Onkologie führen.



Wenn durch die Reparatur eines DNA Bruchs mittels somatischer homologer Rekombination (HR) das väterliche und mütterliche NOTCH2 Gen durchmischt wird, kann es bei nicht kompatiblen Varianten durch „loss of heterozygosity“ (LOH) zu onkogenen NOTCH2ΔNRR Formen kommen.

The project is funded by the proceeds of the Krebsforschungslauf and donations to the Initiative Krebsforschung.
www.krebbsforschungslauf.at

