

**NIET-CODERENDE RNA-GENEN:  
VEELBELOVEND NIEUW ONDERZOEKSVELD**

# Melanomen zijn verslaafd aan SAMMSON

Zoals Samson met zijn haren ook zijn kracht verloor, zo blijken de melanoomcellen af te sterven zodra het RNA-gen SAMMSON wordt uitgeschakeld.



Prof. dr. Jo Vandesompele (links) en prof. dr. Pieter Mestdagh: 'Lange niet-coderende RNA-genen zijn een veelbelovend onderzoeksdomein.'



**Het gen SAMMSON speelt een cruciale rol in agressieve huidkanker. De ontdekking opent perspectieven voor de diagnose en behandeling van melanomen en belicht tegelijk een veelbelovend nieuw onderzoeksveld: de lange niet-coderende RNA-genen.**

**D**e ontdekking is het werk van onderzoekers aan de UGent, de KU Leuven en het VIB en werd in maart 2016 gepubliceerd in Nature. Het cruciale gen – SAMMSON gedoopt – maakt deel uit van het zogenoemde niet-coderende RNA. Dat wordt ook wel 'rommel-DNA' genoemd, omdat men er lang van uitging dat het alleen maar ruis en geen informatie bevat. Toch wordt steeds duidelijker dat veel niet-coderende RNA-moleculen wel degelijk een belangrijke rol spelen bij ziekten zoals kanker.

We praatten over dat opzienbarende onderzoek met prof. dr. Pieter Mestdagh en prof. dr. Jo Vandesompele. Ze zijn verbonden aan de vakgroep Pediatrice en Genetica (UGent) en aan het Centrum voor medische genetica van het UZ Gent.

Ze liggen ook mee aan de basis van het Cancer Research Institute Ghent (CRIG), dat alle kankeronderzoekers van het UZ Gent, de UGent en VIB-UGent samenbrengt.

#### **NIEUWE PUZZELSTUKJES**

'Wij zijn genetici, geen melanoom-specialisten', zegt prof. dr. Mestdagh. 'Dat het SAMMSON-gen betrokken is bij huidkanker, hebben we eigenlijk bij toeval ontdekt, door de rol te bestuderen van lange niet-coderende RNA-genen bij verschillende kankertypes. Dat type RNA-genen is eigenlijk pas vrij recent in het vizier van kankeronderzoekers gekomen. De "klassieke" RNA-molecule bevat code die wordt afgeschreven in eiwitten, maar er is een grote groep RNA-genen die niet voor eiwitten codeert. Lang werd gedacht dat die

niet-coderende RNA-genen geen informatie bevatten: het zou om junk of rommel gaan.'

Dankzij nieuwe technologische toepassingen zoals RNA-sequencing krijgen onderzoekers een beter beeld van die niet-coderende RNA-genen. Prof. dr. Jo Vandesompele: 'We weten nu dat er tienduizenden zijn – voorlopig gaan we uit van 60.000. Of ze allemaal functioneel zijn, valt niet te voorspellen, maar alvast een deel ervan stuurt eiwit-coderende genen aan of reguleert ze. In elk geval is het een nieuwe wereld die opengaat: het kankeronderzoek krijgt er tienduizenden nieuwe puzzelstukjes bij, potentiële aangrijpingspunten voor diagnose en therapie. Het is een nieuwe, nog nauwelijks aangeboorde informatielaag. Misschien helpen die RNA-genen ons ook een raadsel

> te ontsluiten dat onderzoekers al langer intrigeert: hoe verklaar je dat een complex organisme zoals de mens niet méér proteïne coderende genen heeft dan een worm of een fruitvliegje? Het antwoord schuilt vermoedelijk in die grote *pool* van niet-coderend RNA.'

### ENERGIECENTRALES STILLEGGEN

Een paar jaar geleden werd aan de UGent een screening opgezet om bij zowat 1700 lange niet-coderende RNA-genen te meten in welke mate ze activiteit vertonen in verschillende types kanker. Eén van die geïdentificeerde RNA-genen bleek uitzonderlijk specifiek. Prof. dr. Mestdagh: 'We troffen geen enkele expressie van dat

gen aan in orgaansystemen zoals hart, lever of long, en evenmin in melanocyten, de normale pigmentcellen in de huid die de voorlopercellen vormen van melanomen. Maar we troffen het wel consistent aan in kwaadaardige melanoomcellen. Dat deed ons vermoeden dat het gen – dat we later SAMMSON noemden – wel eens cruciaal zou kunnen zijn voor het overleven van de melanoomcellen.' De UGent-onderzoekers deelden hun bevindingen met prof. dr. Jean-Christophe Marine (VIB/KU Leuven). Die bevestigde dat SAMMSON activiteit vertoonde bij 90 procent van de onderzochte melanomen. In goed-aardige pigmentafwijkingen, zoals moedervlekken, kwam het niet voor. Zodra de Leuvense onderzoekers SAMMSON uitschakelden in kan-

kerellen in het lab of in een muis, bleken de melanoomcellen snel en massaal af te sterven. Kennelijk zijn ze zo afhankelijk van het gen dat ze wel verslaafd lijken. De hypothese is dan ook dat SAMMSON een belangrijke rol speelt in de biogenese van de mitochondriën, die in de cel verantwoordelijk zijn voor de energieproductie. Kankercellen hebben voor hun snelle groei meer energie nodig. Door SAMMSON uit te schakelen, wordt meteen ook de energieproductie in de kanker cel stilgelegd, zodat hij afsterft.

### BIOMERKER EN THERAPEUTISCH DOELWIT

Wat lange niet-coderende RNA-genen zoals SAMMSON voor onderzoekers zo aantrekkelijk maakt, is dat ze zeer specifiek tot expressie komen. Zo komt SAMMSON uitsluitend in melanoomcellen voor. Een doelgerichte therapie om het gen uit te schakelen zou dan ook geen gezonde cellen van patiënten aantasten. 'Dat biedt mogelijkheden voor nieuwe therapieën,' zegt prof. dr. Vandesompele. 'We bestuderen nu vooral therapieën gebaseerd op nucleïnezuur': we willen korte stukjes gemodificeerd DNA inzetten om de expressie van SAMMSON te neutraliseren. Als dat lukt, hebben we er een

We gaan nu uit van de hypothese dat elke kanker wel een of meer specifieke niet-coderende RNA-genen heeft.



prof. dr. Pieter Mestdagh





Een gen als SAMMSON  
is uitzonderlijk specifiek.  
Dat maakt het erg  
geschikt als biomarker en  
therapeutisch doelwit.



prof. dr. Jo Vandesompele

nieuw wapen in het arsenaal bij om de kanker op diverse fronten aan te vallen. De toekomst van effectieve kankerbehandelingen bestaat immers in een combinatie van therapieën zoals chemotherapie, chirurgie, radio- en immunotherapie, en nieuwe doelgerichte behandelingen met behulp van kleine chemische moleculen of nucleïnezuurfragmenten.'

Dat SAMMSON enkel tot expressie komt in de tumorcel, maakt het gen ook erg geschikt om te gebruiken als biomarker. 'Het mooie is dat die biomarker voor 100 procent specifiek zou zijn', zegt prof. dr. Mestdagh. 'Als je bij een patiënt SAMMSON meet, ben je in theorie haast absoluut zeker dat hij of zij melanoomcellen heeft. Stel dat je SAMMSON-expressieniveaus zou kunnen bepalen om gezonde van melanoompatiënten te onderscheiden, en stel dat je die niveaus zou kunnen meten in het bloed, dat heb je meteen een uitstekende, niet-invasieve biomarker. Die kun je niet alleen gebruiken voor diagnose, maar ook om de therapieeroplossing na te gaan en eventueel herhaal snel te detecteren.'

Voor het tot klinische toepassing komt, is wel nog jaren onderzoek nodig, maar grote spelers in de farmaceutische sector zijn alvast geïnteresseerd. De volgende stap zijn toxicologische studies om mogelijke

risico's van de toekomstige therapie in kaart te brengen.

### GROOTSCHALIGE SCREENINGS

Intussen hebben de UGent-onderzoekers ook vastgesteld dat SAMMSON niet alleen in huidmelanomen voorkomt, maar ook in andere melanomen. Prof. dr. Mestdagh: 'We treffen het ook aan in oculaire melanomen, een zeer agressieve en nauwelijks te behandelen vorm van kanker. Als we in oculaire melanomen de expressie van SAMMSON uitschakelen, blijken ook die kankercellen af te sterven.'

Zulke ontdekkingen zijn natuurlijk een stimulans om het onderzoeksveld van de niet-coderende RNA-genen verder te verkennen.

Prof. dr. Vandesompele: 'We gaan nu uit van de hypothese dat elke kanker wel een of meer specifieke niet-coderende RNA-genen heeft. Om die op te sporen, zetten we met de UGent spin-off Biogazelle intensieve grootschalige screenings op. Het doel: zo veel mogelijk niet-coderende RNA-genen in kaart brengen, kijken wat het effect is als we ze uitschakelen en de mogelijkheden exploreren die ze bieden als biomarker of doelwit voor kankertherapie.'



Leucci et al., *Melanoma addiction to the long non-coding RNA SAMMSON*, Nature 531, p. 518-522 (2016).