

## Paper of the month, November 2015

Deep Sequencing in Conjunction with Expression and Functional Analyses Reveals Activation of FGFR1 in Ewing Sarcoma.

Agelopoulos K, Richter GH, Schmidt E, Dirksen U, von Heyking K, Moser B, Klein HU, Kontny U, Dugas M, Poos K, Korsching E, Buch T, Weckesser M, Schulze I, Besoke R, Witten A, Stoll M, Köhler G, Hartmann W, Wardelmann E, Rossig C, Baumhoer D, Jürgens H, Burdach S, Berdel WE, Müller-Tidow C.

Clin Cancer Res. 2015 Nov 1;21(21):4935-46

---

Das wesentliche Paradigma der sogenannten translationalen Forschung ist „From bench to bedside and back“. Oftmals nicht viel mehr als eine Phrase, gibt es doch immer wieder Arbeiten, die diesem Anspruch gerecht werden. Ein schönes Beispiel ist eine aktuelle Arbeit von Agelopoulos und Kollegen aus dem TranSarNet.

Ewing Sarkome weisen –außer dem entscheidenden *ESW/ETS*-Onko-Fusionsgen – eine relativ niedrige Mutationsrate auf. Die Rolle anderer somatischer Mutationen ist insofern nur unzureichend verstanden. Um dieses Problem anzugehen, kombinierte die Gruppe mehrere Hochdurchsatzverfahren in einem großen Patientenkollektiv: Genom/Exom-Daten von gesundem Gewebe sowie Primär- und Rezidiv-Tumor-Material wurden mit Transkriptom-Daten der Tumoren verglichen. Auf diese Weise konnte die Entwicklung somatischer Mutationen sowie deren Auswirkungen im Verlauf gut dokumentiert werden. Dabei konnten auch bislang unbekannte aktivierende Mutationen in einem Gen namens *FGFR1* identifiziert werden. Ein weiterer Teil der Tumoren weist Varianten der Genkopienzahl in eben diesem Locus auf. Beides führt zu einer vermehrten *FGFR1*-Expression. Entsprechend modifizierte Zellen zeigen in der Zellkultur eine vermehrte Proliferation, ein *FGFR1*-knockdown hingegen verbessert das Überleben im Tumor-Maus-Modell. Da eine wichtige Rolle von *FGFR1* bereits in anderen Tumoren gezeigt werden konnte, sind entsprechende Inhibitoren verfügbar. Ein solcher FGFR1-Tyrosin-Kinase-Inhibitor konnte bei einem Patienten mit fortgeschrittenem Ewing-Sarkom eingesetzt werden und zeigte zumindest initiales Ansprechen.

Insofern zeigt die Arbeit sehr gut, wie translationale Forschung aussehen kann: vom Patienten ausgehend, über *in silico*-Modelling zur *in vitro* Zellkultur, und schließlich *in vivo* von der Maus zurück zum Patienten.

---

The essential paradigm of translational research is "From Bench to Bedside and Back". Often no more than an empty phrase, there are still projects that meet this requirement. A good example is a recent work by Agelopoulos and colleagues from the TranSarNet.

Ewing sarcoma cells have –apart from the critical oncofusion-gene *ESW / ETS* - a relatively low mutation rate. Accordingly, the role of other somatic mutations is poorly understood. The group from TranSarNet combined a number of high-throughput methods in a large patient population: genome / exome data from healthy tissue, primary and relapsed tumor were compared with tumor transcriptome data. In this way the development of somatic mutations was well documented. Importantly, they identified previously unknown mutations in a gene called *FGFR1*. Another part of the tumors has copy number variants of the same locus. Both variants lead to an increased *FGFR1* expression. Appropriately modified cells show an increased proliferation *in vitro*. Moreover, *FGFR1* knockdown improves the survival in a tumor mouse model. *FGFR1* has previously been shown to be important in other tumors, therefore corresponding inhibitors are available. These *FGFR1* tyrosine kinase inhibitors were subsequently used in a patient with advanced Ewing's sarcoma and showed at least initial response.

To sum up, the work nicely shows how translational research can be done: starting with the patient, from *in silico* modeling to *in vitro* cell culture, and finally *in vivo* from mice back to men.

Comment by

Dr. Tilmann Schober, Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig Maximilians University Munich  
[tilmann.schober@med.uni-muenchen.de](mailto:tilmann.schober@med.uni-muenchen.de)