

## VALIDATION OF MONO-ADP-RIBOSYLATED PROTEINS AS DIAGNOSTIC & PROGNOSTIC TOOL IN ONCOLOGY

## VALIDIERUNG VON MONO-ADP-RIBOSYLIERTEN PROTEINEN FÜR DIE DIAGNOSTISCHE UND PROGNOSTISCHE TESTUNG IN DER ONKOLOGIE



**MICHAEL HOTTIGER**

Department of Molecular Mechanisms of Disease  
University of Zurich



**PETER SCHRAML**

Department of Pathology and  
Molecular Pathology, University  
Hospital Zurich

**KEYWORDS** – KIDNEY CANCER, ADP-RIBOSYLATION, BIOMARKERS

**SCHLAGWÖRTER** – NIERENKREBS, ADP-RIBOSYLIERUNG, BIOMARKER

### SUMMARY

Tumor stage-specific and prognostic biomarkers are important tools to better characterize and understand the behavior of cancer and are an integral part of the decision-making process along the course of the disease. ADP-ribosylation is a phylogenetically ancient, reversible posttranslational modification that involves the covalent transfer of one (i.e. MARYlation), or several, ADP-ribose (ADPr) moieties (i.e. PARYlation) from NAD<sup>+</sup>, which links this modification to the cell's metabolic and redox state. Using different chemical approaches, we recently could generate ADP-ribosylated peptides allowing the generation of a first polyclonal antibody against MARYlation. Immunostainings of clear cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC) tissue microarrays identified two different anti-MAR staining patterns, of which one correlated with better overall survival. Based on the current knowledge on stress and cell death-induced ADP-ribosylation as well as on our preliminary data, we hypothesize that protein MARYlation is a potential diagnostic and prognostic biomarker for the analysis of human cancers. Identifying and knowing the "ADP-ribosylation status" might thus be an integral part of tumor staging and patient stratification to optimize personalized cancer treatments in the future.

### ZUSAMMENFASSUNG

Tumorstadium-spezifische und prognostische Biomarker sind wichtige Werkzeuge, um die Entstehung und Entwicklung von Krebs besser zu verstehen sowie den Entscheidungsfindungsprozess entlang des gesamten Krankheitsverlaufs zu verbessern. Die ADP-Ribosylierung ist eine phylogenetisch sehr alte, reversible posttranslationale Modifikation, die den kovalenten Transfer einer (d.h. MARYlierung) oder mehrerer ADP-Ribose (ADPr)-Gruppen (d.h. PARYlierung) von NAD<sup>+</sup> beinhaltet. Diese Modifikation beeinflusst sowohl den metabolischen als auch den Redox-Zustand der Zellen. Unter Verwendung verschiedener chemischer Ansätze konnten wir kürzlich ADP-ribosylierte Peptide erzeugen, die die Herstellung eines ersten polyklonalen Antikörpers gegen MARYlierung ermöglichten. Immunfärbungen von Gewebemikroarrays von klarzelligem Nierenzellkarzinomen (ccRCC) identifizierten zwei verschiedene Anti-MARYlierungs-Färbemuster, von denen eines mit einem besseren Gesamtüberleben korrelierte. Basierend auf den aktuellen Erkenntnissen zur Stress- und Zelltod-induzierten ADP-Ribosylierung, vermuten wir, dass die Protein-MARYlierung ein potenzieller Biomarker für die Diagnose und Prognose bei der Analyse von Tumorgewebeproben ist. Die Bestimmung des "ADP-Ribosylierungsstatus" könnte somit ein integraler Bestandteil für die Bestimmung des Tumorstadiums und die Patientenstratifizierung sein und somit personalisierte Krebstherapien in Zukunft optimieren.