

Blutkrebs: Schlechtere Prognose durch genetische Vielfalt der Tumorzellen

Verluste, Austausch oder Vervielfältigungen ganzer Chromosomen oder Teilen davon kommen bei Blutkrebs wie der akuten myeloischen Leukämie (AML) häufig vor. Oft finden sich im Blut der Patienten verschiedene „Tochterklone“ von Krebszellen, deren Chromosomendefekte voneinander abweichen. Wissenschaftler im Deutschen Krebsforschungszentrum und den Universitätsklinika Heidelberg und Dresden wiesen jetzt erstmals bei der AML nach, dass das Vorhandensein von Tochterklonen einen ungünstigen Verlauf der Erkrankung signalisiert.

Tumoren gelten als „Klone“, als gemeinsame Abkömmlinge einer einzelnen, entarteten Zelle. Ganz so uniform, wie man es von einem „Klon“ erwarten könnte, geht es bei Krebszellen jedoch nicht zu. Die Analyse einzelner Zellen aus einem Tumor brachte eine oft erstaunliche genetische Vielfalt zu Tage. Der überwiegende Teil der Erbgut-Differenzen betrifft nur einzelne Genbausteine. Bei vielen Krebsarten unterscheiden sich die Tumorzellen eines Erkrankten jedoch auch durch große, strukturelle Chromosomen-Defekte. Diese Verluste, Austausch oder Vervielfältigungen ganzer Chromosomen oder Chromosomenabschnitte sind unter dem Mikroskop sichtbar. Besonders bei Blutkrebserkrankungen sind so genannte Tochterklone mit voneinander abweichenden Chromosomen-Defekten häufig.

„Bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) kommen Chromosomen-Defekte häufig vor. Bei vielen Patienten finden wir außerdem verschiedene Tochterklone der Krebszellen. Allerdings war bei der AML nicht bekannt, ob dieses Phänomen für den Verlauf einer Erkrankung eine Rolle spielt“, sagt Professor Dr. Alwin Krämer, der eine klinische Kooperationseinheit des Deutschen Krebsforschungszentrums und des Universitätsklinikums Heidelberg leitet.

Krämer und seine Mitarbeiter untersuchten nun im Rahmen der „Studienallianz Leukämie“ bei über 2600 AML-Patienten die Chromosomenbilder, den so genannten „Karyotyp“, der Krebszellen. Bei etwa der Hälfte der Erkrankungen wiesen die Forscher Chromosomenanomalien nach. Bei rund einem Drittel davon fanden sie verschiedene Tochterklone, die sich anhand ihrer Chromosomendefekte unterschieden.

In den meisten Fällen ließ sich auch das verwandtschaftliche Verhältnis der verschiedenen Klone nachvollziehen: Meist handelte es sich um „Töchter“, die sich durch eine neu hinzugekommene Chromosomenanomalie vom Mutterklon unterschieden. Teilweise hatte sich ein Mutterklon in drei oder mehrere Nachkommenklone aufgesplittet. Jedoch fanden die Forscher auch komplexe Krankheitsbilder, die sich aus einer großen Vielzahl von Tochterklonen mit unterschiedlichen Chromosomenanomalien zusammensetzten.

Die statistische Auswertung ergab, dass das Vorhandensein von Tochterklonen mit einem ungünstigen Verlauf der Erkrankung in Zusammenhang steht. Besonders bei Patienten, die aufgrund bestimmter genetischer Merkmale als Hochrisikogruppe eingestuft werden, ist das Vorhandensein von Tochterklonen ein zusätzlicher, unabhängiger Risikofaktor für einen ungünstigen Verlauf der Erkrankung. Der Nachweis verschiedenartiger Tochterklone ist daher für den Arzt ein eigenständiger prognostischer Faktor, insbesondere bei AML-Patienten, die jünger als 60 Jahre sind.

„Tochterklone auszubilden ist ein Überlebensvorteil für Tumoren“, erklärt Alwin Krämer. „Sie erweitern ihr genetisches Spektrum und steigern damit die Möglichkeit einer Resistenz gegen Chemotherapien.“ Für diese Theorie spricht auch die Beobachtung, dass Patienten

mit besonders vielen verschiedenen Tochterklonen eine noch schlechtere Prognose haben als Patienten mit nur wenigen Tochterklonen.

„Gerade diese Patienten profitieren aber von einer Stammzell-Transplantation“, erklärt Krämer. Dieser Behandlung, die auf immunologischen Mechanismen beruht, scheinen Leukämiezellen nicht so leicht durch genetische Diversifizierung entgehen zu können wie einer Chemotherapie.

Die aktuelle große Analyse der AML-Karyotypen bestätigt erstmalig den Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Tochterklonen, also der genetischen Vielfalt des Tumors, und der Prognose einer Krebserkrankung. „Wir gehen aber davon aus, dass dieser Zusammenhang auch bei anderen Krebsarten eine Rolle spielt, bei denen heterogene Karyotypen beschrieben sind.“

Tilman Bochtler, Friedrich Stölzel, Christoph E. Heilig, Christina Kunz, Brigitte Mohr, Anna Jauch, Johannes W.G. Janssen, Michael Kramer, Axel Benner, Martin Bornhäuser, Anthony D. Ho, Gerhard Ehninger, Markus Schaich and Alwin Krämer for the Study Alliance Leukemia (SAL): Clonal heterogeneity as detected by metaphase karyotyping is an indicator of poor prognosis in acute myeloid leukemia. Journal of Clinical Oncology 2013, DOI: 10.1200/JCO.2013.50.7921

Ein Bild zur Pressemitteilung steht im Internet zur Verfügung unter:

http://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2013/images/Kraemer_AML_2.jpg

BU: Knochenmarksausstrich einer akuten myeloischen Leukämie. Alwin Krämer, Deutsches Krebsforschungszentrum

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist mit mehr als 2.500 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland. Über 1000 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erforschen im DKFZ, wie Krebs entsteht, erfassen Krebsrisikofaktoren und suchen nach neuen Strategien, die verhindern, dass Menschen an Krebs erkranken. Sie entwickeln neue Methoden, mit denen Tumoren präziser diagnostiziert und Krebspatienten erfolgreicher behandelt werden können. Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Krebsinformationsdienstes (KID) klären Betroffene, Angehörige und interessierte Bürger über die Volkskrankheit Krebs auf. Gemeinsam mit dem Universitätsklinikum Heidelberg hat das DKFZ das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg eingerichtet, in dem vielversprechende Ansätze aus der Krebsforschung in die Klinik übertragen werden. Im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), einem der sechs Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung, unterhält das DKFZ Translationszentren an sieben universitären Partnerstandorten. Die Verbindung von exzellenter Hochschulmedizin mit der hochkarätigen Forschung eines Helmholtz-Zentrums ist ein wichtiger Beitrag, um die Chancen von Krebspatienten zu verbessern. Das DKFZ wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft deutscher Forschungszentren.

Diese Pressemitteilung ist abrufbar unter www.dkfz.de/pressemitteilungen

Dr. Stefanie Seltmann
Leiterin Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
D-69120 Heidelberg
T: +49 6221 42 2854
F: +49 6221 42 2968
presse@dkfz.de

Dr. Sibylle Kohlstädt
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
D-69120 Heidelberg
T: +49 6221 42 2843
F: +49 6221 42 2968
presse@dkfz.de