

Nr. 45a

15. Oktober 2015 (Koh)

**Neuroblastom: Aktivierte Telomerase verantwortlich für aggressiven Verlauf**

**Zu den häufigsten Krebsarten im Kindesalter gehört das Neuroblastom, ein Tumor des peripheren Nervensystems. Teils bilden sich diese Tumoren ohne Behandlung komplett zurück, bei anderen Patienten jedoch schreiten sie trotz hochintensiver Therapie unaufhaltsam voran. Wissenschaftler der Universitätsklinik Köln und vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg kamen nun den genetischen Ursachen der unterschiedlichen Krankheitsverläufe auf die Spur. Sie entdeckten, dass in besonders bösartigen Tumoren eines der Gene für die Telomerase stark aktiviert ist. Dieses Enzym verlängert die Chromosomenenden und macht die Zellen dadurch unsterblich. Die Forscher veröffentlichten ihre Ergebnisse nun in der Zeitschrift Nature.**

Die Wissenschaftler der Klinik für Kinderheilkunde an der Universitätsklinik Köln und des Instituts für Translationale Genomik der Universität Köln in Kooperation mit Forschern des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg analysierten die Erbinformation von insgesamt 217 Neuroblastomen.

Bei rund einem Drittel aller Hochrisiko-Neuroblastome entdeckten die Forscher verschiedene Erbgut-Veränderungen im Chromosom 5, die alle dieselbe Konsequenz hatten: Sie bewirken eine starke Aktivierung des Gens TERT.

TERT liefert die genetische Information für eine der beiden Untereinheiten des Enzyms Telomerase, das maßgeblich zur Stabilisierung der Chromosomenenden – der sogenannten Telomere – beiträgt. Telomere werden auch als die molekulare Uhr der Zelle bezeichnet: In den meisten Körperzellen verkürzen sich die Chromosomenenden bei jeder Zellteilung. Wird eine kritische Länge unterschritten, führt der Telomer-Schwund zum Wachstumsstopp oder sogar zum Zelltod. In Stammzellen und den meisten Krebszellen dagegen werden die Telomere durch die Telomerase erhalten, so dass die Zellen quasi „unsterblich“ werden.

Die Kölner und Heidelberger Wissenschaftler fanden in ihrer aktuellen Untersuchung heraus, dass eine bislang bei diesem Gen noch nie beobachtete Erbgutveränderung zur Aktivierung der Telomerase führt und nur in aggressiv wachsenden Neuroblastomen auftritt. Patienten, bei denen diese Mutation vorliegt, haben geringere Heilungschancen.

Die Forscher beobachteten darüber hinaus, dass in einem weiteren Teil der Hochrisiko-Neuroblastome das Onkogen MYCN vervielfältigt ist und dadurch die Telomerase aktiviert. Darüber hinaus stabilisiert in etwa einem weiteren Drittel der aggressiven Tumoren ein weiterer, alternativer Mechanismus die Chromosomenenden. Über verschiedene biologische Wege verhindert also die überwiegende Mehrheit aller Hochrisiko-Neuroblastome, dass ihre Chromosomenenden die kritische Länge unterschreiten. In Neuroblastomen, die sich spontan zurückbilden, sind diese Mechanismen dagegen nicht nachzuweisen.

„Unsere Ergebnisse verdeutlichen, dass das biologische Verhalten von Neuroblastomzellen ganz wesentlich davon abhängt, ob die Telomere verlängert werden: Dann kommt es zu aggressivem Tumorwachstum. Ohne Telomerverlängerung bildet sich der Tumor spontan zurück“, so Prof. Dr. Matthias Fischer, einer der Leiter der von der Deutschen Krebshilfe und dem Bundesforschungsministerium geförderten Studie.

Neuartig ist vor allem der Mechanismus, der in den von der Mutation betroffenen Neuroblastomzellen TERT (und damit die Telomerase) aktiviert. Bisher gingen Wissenschaftler davon aus, dass eine Gen-Vervielfältigung oder Mutationen in regulierenden Bereichen zu einer moderaten Telomerase-Aktivierung in Krebszellen führen können. Bei den Genom-Analysen fanden sie jedoch eine völlig andere Situation vor: „Im Erbgut der aggressiven Neuroblastome haben wir großräumige Umlagerungen gefunden. Dadurch gelangte das TERT-Gen in unmittelbare Nähe starker gewebespezifischer genetischer Verstärker und wird dadurch bis zu 90-fach stärker abgelesen als in normalen Zellen“, sagt PD Dr. Frank Westermann, Leiter der Studie am DKFZ.

Der Nachweis der genetischen Verstärkerelemente im Tumorerbgut gelang Westermanns Mitarbeitern Dr. Daniel Dreidax und Moritz Gartlgruber mit einer speziell entwickelten Methode.

„Die Erkenntnisse der Studie verändern unser Verständnis des Neuroblastoms fundamental und könnten in Zukunft Diagnostik und Therapie von Neuroblastom-Patienten maßgeblich beeinflussen. So könnte der Nachweis aktiver Telomer-Verlängerung im Tumor genutzt werden, um den Krankheitsverlauf präzise vorherzusagen und die Behandlung der Patienten entsprechend anzupassen“, so Matthias Fischer.

Darüber hinaus könnte die Entwicklung von Medikamenten, die die Telomerase bzw. ihre Untereinheit TERT hemmen, einen vielversprechenden neuen Therapieansatz für Patienten darstellen, in deren Tumoren aktivierte Telomerase nachweisbar ist.

Peifer M, Hertwig F, Roels F, Dreidax D, Gartlgruber M, Menon R, Krämer A, Roncaioli JL, Sand F, Heuckmann J, Ikram F, Schmidt R, Ackermann S, Engesser A, Kahlert Y, Vogel W, Altmüller J, Nürnberg P, Thierry-Mieg J, Thierry-Mieg D, Mariappan A, Heynck S, Mariotti E, Henrich KO, Glöckner C, Bosco G, Leuschner I, Schweiger MR, Savelyeva L, Watkins SC, Shao C, Bell E, Höfer T, Achter V, Lang U, Theissen J, Volland R, Saadati M, Eggert A, de Wilde B, Berthold F, Peng Z, Zhao C, Shi L, Ortman M, Büttner R, Perner S, Hero B, Schramm A, Schulte JH, Herrmann C, O’Sullivan RJ, Westermann F, Thomas RK, Fischer M. Telomerase activation by genomic rearrangements in high-risk neuroblastoma. Nature 2015; DOI: 10.1038/nature14980

Ein Bild zur Pressemitteilung steht im Internet zur Verfügung unter:

[http://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2015/bilder/Westermann\\_Nature.jpg](http://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2015/bilder/Westermann_Nature.jpg)

Zellen eines Hochrisiko-Neuroblastoms: Zwei normale Kopien des TERT-Gens (grün) in ihrer normalen Umgebung (nahe dem CLPTM1L-Gen, rot). Die dritte Kopie des TERT-Gens ist auf Chromosom 20 umgelagert und hat ihren normalen „Nachbarn“ CLPTM1L verloren.

Quelle: Dr. Larissa Savelyeva, DKFZ

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist mit mehr als 3.000 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.

#### **Ansprechpartner für die Presse:**

Dr. Stefanie Seltmann  
Leiterin Presse- und Öffentlichkeitsarbeit  
Deutsches Krebsforschungszentrum

Im Neuenheimer Feld 280  
69120 Heidelberg  
T: +49 6221 42-2854  
F: +49 6221 42-2968  
E-Mail: [S.Seltmann@dkfz.de](mailto:S.Seltmann@dkfz.de)

Dr. Sibylle Kohlstädt  
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit  
Deutsches Krebsforschungszentrum  
Im Neuenheimer Feld 280  
69120 Heidelberg  
T: +49 6221 42 2843  
F: +49 6221 42 2968  
E-Mail: [S.Kohlstaedt@dkfz.de](mailto:S.Kohlstaedt@dkfz.de)

E-Mail: [presse@dkfz.de](mailto:presse@dkfz.de)

[www.dkfz.de](http://www.dkfz.de)