

Nr. 03

19. Januar 2016 (Koh)

Erbgutmarkierung bei Leukämie ist nur vermeintlich krebstypisch

Das Muster an chemischen, „epigenetischen“ Markierungen am Erbgut von Tumorzellen weicht von dem gesunder Zellen ab. Dies galt bislang als Charakteristikum von Krebs. Bei einer Form von Blutkrebs entdeckten Wissenschaftler aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum nun: Das Markierungsmuster der Krebszellen reflektiert zum großen Teil eher das Reifestadium der Vorläuferzellen im Moment der Krebsentstehung, als tatsächlich eine krebstypische Abweichung darzustellen. Das Ergebnis kann die Entwicklung von epigenetisch wirksamen Krebstherapien möglicherweise nachhaltig beeinflussen.

Neben der Erbinformation, die in der Basenabfolge der DNA festgelegt ist, existiert ein zweiter Code des Lebens: Chemische Veränderungen an der DNA oder an ihren Verpackungsproteinen bilden eine zusätzliche Regulationsebene, die darüber entscheidet, welche Gene abgelesen werden. Wichtigstes Element dieses „epigenetischen“ Codes ist die Markierung bestimmter DNA-Bereiche mit Methylgruppen.

Seit langem wissen Krebsforscher, dass sich Tumoren und ihre Ursprungsgewebe im Methyl-Muster unterscheiden. Allerdings bestehen auch im gesunden Körper beträchtliche Unterschiede in der Methylierung: zwischen den verschiedenen Zellarten innerhalb eines Organs, und, wie Wissenschaftler erst kürzlich zeigten, auch zwischen den verschiedenen Reifestadien eines Zelltyps. „Bei den B-Zellen betreffen diese reifungsbedingten Differenzen 30 Prozent des gesamten Erbguts“, sagt der Epigenetiker Christoph Plass vom Deutschen Krebsforschungszentrum.

Das Reifungsprogramm der zum Immunsystem zählenden B-Zellen ist außergewöhnlich detailliert untersucht und verstanden. Christoph Plass und Kollegen aus Heidelberg, Essen, Ulm und den USA wollten nun anhand des Methyl-Musters herausfinden, welches Entwicklungsstadium der B-Zellen den Ursprung für die chronisch-lymphatische B-Zell-Leukämie (CLL) darstellt.

Dazu nahmen sie Blutproben von 268 CLL-Patienten, trennten die Blutzellen im Zellsortier anhand bestimmter B-Zell-Reifungsmarker und analysierten die Methylierungsmuster jedes einzelnen Reifestadiums.

Das erstaunliche Ergebnis war: Eine CLL kann aus so gut wie allen Reifestadien entstehen. Die massiven Methylierungsunterschiede, die bislang für krebstypisch erachtet wurden, reflektieren tatsächlich eher das charakteristische Muster der Entwicklungsstadien zum Zeitpunkt der Entartung. Diese Methyl-Muster friert die Zelle quasi ein, danach kommen nur noch wenige Veränderungen hinzu, die wirklich krebstypisch sind. Das Forscherteam stellte fest, dass Leukämien, die aus fortgeschrittenen Reifungsstadien hervorgegangen waren, deutlich besser auf die Therapie ansprachen.

Die Diskrepanzen zu vorangegangenen Untersuchungen erklären sich die Wissenschaftler damit, dass früher Leukämiezellen mit dem gesamten Pool an B-Zell-Reifestadien verglichen worden sind. „Man hat alle Unterschiede auf den Krebs geschoben“, sagt Christoph Plass und räumt ein, dass im Licht des aktuellen Ergebnis‘ manche ältere Arbeit zum Krebs-Epigenom neu interpretiert werden müsse.

Krebsmediziner diskutieren die epigenetischen Unterschiede zwischen gesunden Zellen und Krebszellen schon lange als mögliche Angriffspunkte für neuartige Therapien. Bislang waren sie beispielsweise davon ausgegangen, dass eine krebsbedingte übermäßige Methylierung die Aktivität von Genen mit krebsbremsenden Eigenschaften drosselt. Wirkstoffe, die das Anheften von Methylgruppen an die DNA verhindern, sollten daher das Krebswachstum aufhalten können.

Wenn nun die vermeintlich krebstypischen Methylnuster überwiegend nur die Differenzen im Rahmen des normalen Entwicklungsprogramms von Zellen widerspiegeln, müssen solche Konzepte möglicherweise neu geprüft werden.

Mithilfe modernster bioinformatischer Methoden konnten die Wissenschaftler aus dem Team um Christoph Plass den kleinen Prozentsatz an tatsächlich krebspezifischen Methylnustern aus der Fülle reifungsbedingter Abweichungen herausrechnen. Die biologische Bedeutung dieser wirklich krebsbedingten Differenzen müssen die Forscher nun erst sorgfältig bewerten.

„Bis vor kurzem war es technisch einfach nicht möglich, die einzelnen Reifestadien so detailliert zu untersuchen, wie wir es jetzt gemacht haben“, erklärt Christoph Plass den überraschenden Befund seiner aktuellen Analyse. „Erst mit der heute verfügbaren Sequenzierungstechnik und leistungsfähigen Bioinformatik wurde ein so detaillierter Vergleich überhaupt möglich.“

Der Epigenetiker möchte als nächstes prüfen, ob auch bei anderen Krebsarten das normale Reifungsprogramm der Zellen hinter den vermeintlich krebstypischen Methyl-Mustern steckt. Im Visier hat er vor allem andere Arten von Blutkrebs und Krebs der Prostata – ein Organ, dessen spezialisierte Zellen stetig in einem kontinuierlichen Reifungsprozess nachgeliefert werden.

Christopher C Oakes, Marc Seifert, Yassen Assenov, Lei Gu, Martina Przekopowitz, Amy S Ruppert, Qi Wang, Charles D Imbusch, Andrius Serva, Sandra D Koser, David Brocks, Daniel B Lipka, Olga Bogatyrova, Dieter Weichenhan, Benedikt Brors, Laura Rassenti, Thomas J Kipps, Daniel Mertens, Marc Zapatka, Peter Lichter, Hartmut Döhner, Ralf Küppers, Thorsten Zenz, Stephan Stilgenbauer, John C Byrd and Christoph Plass: Progressive epigenetic programming during B cell maturation is reflected in a continuum of epigenetic disease phenotypes in chronic lymphocytic leukemia. Nature Genetics 2015, DOI: 10.1038/ng.3488

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

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

E-Mail: presse@dkfz.de

www.dkfz.de