

Nr. 15

17. März 2016 (Koh)

Epigenetisches Merkmal warnt vor Strahlenfibrose

Strahlenfibrose ist eine häufige Spätfolge von Strahlentherapien. Bei Brustkrebspatientinnen identifizierten Wissenschaftler aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum und dem Universitätsklinikum Mannheim ein epigenetisches Muster, das je nach Ausprägung auf ein gesteigertes Fibrosiserisiko hinweist. Das epigenetische Merkmal könnte in Zukunft bereits vor dem Start einer Strahlentherapie als Biomarker vor hoher Fibrose-Sensitivität warnen. Es bewirkt, dass Hautzellen die Produktion eines Enzyms ankurbeln, das die Entstehung der Fibrose einleitet. Gezielte Wirkstoffe könnten diesen Prozess unterbrechen.

Bei etwa zwei Dritteln aller Krebskranken gehört die Strahlentherapie zum Behandlungsschema, insbesondere seit Ärzte die Strahlen immer präziser auf die Tumoren lenken können. Meist vertragen die Patienten die Therapie gut, doch kann es auch zu Nebenwirkungen kommen. Besonders belastend ist die so genannte Strahlenfibrose, die die Lebensqualität der Patienten oft stark beeinträchtigt.

Zu Strahlenfibrosen kommt es beispielsweise nach Bestrahlung von Tumoren der Harnblase oder der Lunge. Bei Brustkrebs sind bis zu fünf Prozent der Patientinnen betroffen. „Wenn Ärzte bereits bei der Diagnosestellung wüssten, welche Patientinnen ein besonders hohes Fibrose-Risiko haben, könnte man die Strahlendosis reduzieren oder auf andere Therapien ausweichen“, sagt Odilia Popanda vom Deutschen Krebsforschungszentrum.

Bei einer Fibrose handelt es sich um narbige Umbildungen, bei denen das gesunde Gewebe durch weniger elastisches Bindegewebe ersetzt wird und dadurch verhärtet und in seiner Funktion eingeschränkt ist. Eine Strahlenfibrose tritt oft erst mehrere Monate bis Jahre nach der Therapie als Spätfolge auf. Im Gegensatz zu vorübergehenden Nebenwirkungen wie Fatigue oder Durchfällen bildet sich die Fibrose nicht wieder zurück.

Die wenigen genetischen Marker, die mit einer besonderen Anfälligkeit für die Fibrose in Verbindung stehen, können die Häufigkeit der Erkrankung nicht befriedigend erklären. Popanda und Kollegen gingen nun Hinweisen nach, dass bestimmte epigenetische Merkmale solche zellulären Signalwege deregulieren könnten, die für die Entstehung der Fibrose ausschlaggebend sind.

„Besonders hat es uns interessiert, ob wir bereits vor Beginn der Strahlentherapie epigenetische Abweichungen identifizieren können, die auf ein hohes Fibrose-Risiko hindeuten“, erklärt Popanda. Dazu isolierten sie und ihre Kollegen Bindegewebszellen aus Hautbiopsien von 75 Brustkrebspatientinnen, die vor der Bestrahlung entnommen worden waren. Am Erbgut der Zellen analysierten die Forscher genomweit das Methylierungsmuster der DNA.

Eine besonders deutliche Korrelation mit dem späteren Auftreten einer Strahlenfibrose fanden die Forscher für das genetische Verstärkerelement des Enzyms DGKA (Diacylglycerol Kinase alpha). Patientinnen, deren DGKA-Verstärker („enhancer“) nur schwach mit Methylgruppen besetzt war, erwiesen sich als besonders Fibrose-sensibel. „Ist dieser Genverstärker nur schwach methyliert, so können dort bestimmte Transkriptionsfaktoren andocken, das DGKA-Gen wird öfter abgelesen, was letztendlich zu einer Aktivierung der Bindegewebszellen führt“, fasst Christof Weigel, der Erstautor der Studie, die komplexe Kaskade zusammen.

Behandelten die Forscher Hautzellen in der Kulturschale mit einem Wirkstoff, der das Enzym DGKA spezifisch hemmt, so fiel die Aktivierung der Bindegewebszellen, die als kritischer erster Schritt der Fibrose gilt, schwächer aus.

Odilia Popanda und ihre Kollegen freuen sich, dass sie nicht nur einen Marker für das Fibrose-Risiko entdeckt haben, sondern möglicherweise auch einen Weg, der belastenden Nebenwirkung vorzubeugen: Mit DGKA-Inhibitoren ließen sich bereits das Wachstum von Krebszellen hemmen und entzündliche Zustände erfolgreich bekämpfen, möglicherweise können sie auch eingesetzt werden, um Strahlenfibrosen zu verhindern.

Christoph Weigel, Marlon R. Veldwijk, Christopher C. Oakes, Petra Seibold, Alla Slynko, David B. Liesenfeld, Mariona Rabionet, Sabrina A. Hanke, Frederik Wenz, Elena Sperk, Axel Benner, Christoph Rösli, Roger Sandhoff, Yassen Assenov, Christoph Plass, Carsten Herskind, Jenny Chang-Claude, Peter Schmezer & Odilia Popanda: Epigenetic regulation of diacylglycerol kinase alpha promotes radiation-induced fibrosis.
Nature Communications 2016, 10.1038/ncomms10893

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