

Nr. 43c

17. Oktober 2016 (Koh)

Gen-Fusion macht aggressive Hirntumoren behandelbar

Glioblastome, extrem aggressive Hirntumoren, sind bei Kindern bislang kaum behandelbar. In einer umfassenden Analyse der Tumorerbguts fanden Wissenschaftler vom Deutschen Krebsforschungszentrum, vom Universitätsklinikum Heidelberg sowie einem internationalen Konsortium, zu dem auch das Max-Planck-Institut für molekulare Genetik (MPIMG) gehört, bei etwa zehn Prozent der Fälle eine zuvor nicht bekannte Veränderung im Erbgut, die sich mit einem bereits zugelassenen zielgerichteten Medikament bekämpfen lässt.

Glioblastome gehören zu den gefährlichsten und aggressivsten Hirntumoren. Die meisten Glioblastome treten bei Erwachsenen auf, jedoch erhalten in Deutschland jedes Jahr auch etwa 60 Kinder und Jugendliche die erschütternde Diagnose. Mit etablierter Strahlen- und Chemotherapie lässt sich der Verlauf der Erkrankung meist nur geringfügig aufhalten. Wissenschaftler suchen daher dringend nach den krebstreibenden Veränderungen im Erbgut der Glioblastomzellen, die sich mit modernen zielgerichteten Medikamenten angreifen lassen.

Dazu analysierten David Jones und seine Kollegen im Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) das Erbgut von über 50 Glioblastomen bei Kindern. Die Untersuchung war Teil des deutschen Projekts „PedbrainTumors“ innerhalb des Internationalen Krebsgenom-Konsortiums ICGC. Die Forscher fanden eine Vielfalt verschiedener Defekte, die die Zellen entarten lassen. Auffallend häufig, in zehn Prozent der Fälle, entdeckten sie, dass das bekannte Krebsgen MET mit anderen Erbgutabschnitten verschmolzen war.

„Fusionen von wachstumsfördernden Genen sind typisch für Krebs“, erklärt Marie-Laure Yaspo vom Max-Planck-Institut für molekulare Genetik (MPIMG) in Berlin, deren Gruppe die Genfusion bestätigte. „Am bekanntesten ist das Philadelphia-Chromosom mit der so genannte BCR-ABL-Fusion, die in so gut wie allen Fällen die Ursache der chronisch-myeloischen Leukämie ist.“ Zu Krebs führen solche Gen-Verschmelzungen dann, wenn ein normalerweise streng reguliertes wachstumsförderndes Gen mit einer Erbanlage fusioniert, die besonders häufig abgelesen wird. Dadurch wird die Zellteilung angekurbelt, was zum Tumorwachstum beitragen kann.

Mutierte oder vervielfältigte MET-Gene sind bereits bei anderen Krebsarten als Tumortreiber beschrieben. MET zählt zu den Rezeptor-Proteinen, die in der Zellmembran verankert sind und auf Wachstumsfaktoren reagieren. Viele dieser Rezeptoren, so auch MET, können heute bereits mit zugelassenen Medikamenten blockiert werden. „Um den betroffenen Kindern möglicherweise mit solchen Wirkstoffen helfen zu können, mussten wir zunächst nachweisen, dass die MET-Fusionsgene tatsächlich die Entstehung von Glioblastomen fördern“, sagt David Jones.

Für diesen Nachweis übertrugen die Forscher MET-Fusionsgene auf Mäuse, die daraufhin genau diese Art von Hirntumoren – Glioblastome – entwickelten. An diesen Tieren konnten die Forscher anschließend bestätigen, dass die MET-Inhibitoren das Krebswachstum deutlich verlangsamen.

Kinder mit einem Krebsrückfall haben meist nur noch eine geringe Chance auf dauerhafte Heilung. Mit einer molekularen Analyse des Krebserbgs wollen Heidelberger Kinderonkologen und Molekularbiologen die Heilungschancen dieser kleinen Patienten

verbessern. Diese Analysen werden in der INFORM-Registerstudie, die unter der Schirmherrschaft des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK) durchgeführt wird, koordiniert. Bei einem achtjährigen Glioblastom-Patienten spürten die Wissenschaftler mit der Erbgut-Analyse ein solches MET-Fusionsgen auf. Die Ärzte am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Heidelberg behandelten das Kind daraufhin in einem individuellen Heilversuch mit dem MET-Inhibitor Crizotinib. Der Tumor schrumpfte deutlich und die schweren Krankheitssymptome besserten sich – allerdings nur für kurze Zeit.

„Das Medikament wirkte – leider aber unzureichend. Resistenzen gegen MET-Inhibitoren sind ein bekanntes Problem. Wir erkennen zunehmend, dass wir diese Medikamente mit anderen Wirkstoffen kombinieren müssen“, sagt Kinderonkologe und Molekularbiologe Stefan Pfister vom DKFZ und vom Universitätsklinikum Heidelberg. Hinzu kommt, dass die MET-Fusionsgene nicht der einzige molekulare Krebstreiber waren: In allen Tumoren hatten die Forscher darüber hinaus Mutationen in Genen gefunden, die den Zellzyklus steuern. „Sinnvoll wäre sicherlich, die MET-Inhibitoren mit Wirkstoffen zu kombinieren, die den deregulierten Zellzyklus wieder normalisieren“, so Pfister.

PedBrainTumor wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung sowie von der Deutschen Krebshilfe gefördert.

Sebastian Bender, Jan Gronych, Hans-Jörg Warnatz, Barbara Hutter, Susanne Gröbner, Marina Ryzhova, Elke Pfaff, Volker Hovestadt, Florian Weinberg, Sebastian Halbach, Marcel Kool, Paul A. Northcott, Dominik Sturm, Lynn Bjerke, Thomas Zichner, Adrian M. Stütz, Kathrin Schramm, Bingding Huang, Ivo Buchhalter, Michael Heinold, Thomas Risch, Barbara Worst, Cornelis M. van Tilburg, Ursula D. Weber, Marc Zapatka, Benjamin Raeder, David Milford, Sabine Heiland, Christof von Kalle, Christopher Previti, Chris Lawerenz, Andreas E. Kulozik, Andreas Unterberg, Olaf Witt, Andreas von Deimling, David Capper, Nathalie Truffaux, Jacques Grill, Nada Jabado, Astrid M. Sehested, David Sumerauer, Dorra Hmida-Ben Brahim, Saoussen Trabelsi, Ho-Keung Ng, David Zagzag, Jeffrey Allen, Matthias A. Karajannis, Nick Gottardo, Chris Jones, Jan O. Korbel, Sabine Schmidt, Stephan Wolf, Guido Reifenberger, Jörg Felsberg, Benedikt Brors, Christel Herold-Mende, Hans Lehrach, Tilman Brummer, Andrey Korshunov, Roland Eils, Marie-Laure Yaspo, Stefan M. Pfister, Peter Lichter, and David T.W. Jones for the International Cancer Genome Consortium PedBrain Tumor Project36: Recurrent MET fusion genes represent a druggable target in paediatric glioblastoma. Nature Medicine 2016, DOI: 10.1038/nm.4204.

Über das INFORM Register:

<http://www.dkfz.de/de/inform/ueber-inform.html>

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