

02. Oktober 2019

Transiente myeloproliferative Störung bei Kindern mit Down-Syndrom

Eines von 700 Neugeborenen ist von Trisomie 21 (Down-Syndrom) betroffen. Die transiente myeloproliferative Störung (TMD) ist eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die ausschließlich bei diesen Kindern auftritt. Darüber hinaus geht die TMD mit dem Risiko der Entstehung einer myeloischen Leukämie (ML-DS) einher. Deshalb sollte bei jedem Kind mit Down-Syndrom innerhalb der ersten Lebensstage eine hämatologische Untersuchung stattfinden. In vergangenen Studien hat sich gezeigt, dass symptomatische Patienten von einer niedrigdosierten Cytarabin-Therapie profitieren. Bisher ist keine Möglichkeit bekannt, die Progression von der TMD zur ML-DS zu verhindern, daher wird es wichtig sein, grundlagenwissenschaftliche Erkenntnisse zur Pathogenese und zum Verlauf der TMD und ML-DS zur Entwicklung neuer Therapien zu nutzen.

Down-Syndrom und Leukämierisiko

Der Arzt John Langdon Down beschrieb 1866 erstmals das 3-fache Vorhandensein des Chromosoms 21 oder eines Teils davon als Down-Syndrom (DS). Der abweichende Chromosomensatz mit 47 statt 46 Chromosomen wurde erst im Jahre 1959 nachgewiesen. Neugeborene mit DS haben typische körperliche Merkmale (z.B. großer Augenabstand, schräge Lidachsen, vermehrter Speichelfluss, Vierfingerfurche, schwacher Muskeltonus). Häufig liegen angeborene Herzfehler oder Darmfehlbildungen vor. Die Kinder sind zudem anfällig für Infektionen und haben ein höheres Risiko für Autoimmun-erkrankungen. Da auch das Risiko für leukämische Vorstufen – wie die in diesem Artikel beschriebene TMD sowie deren Übergang in eine nur bei Down-Syndrom vorkommende ML – erhöht ist, werden auch Hämatologen zu Rate gezogen. Die Trisomie 21 verursacht eine Störung der Hämatopoese, bei der u.a. megakaryozytäre sowie erythrozytäre Zellen expandieren und eine Mutation des hämatopoetischen Transkriptionsfaktors GATA1 auftreten kann, die für die Pathogenese der TMD ursächlich ist.

Transformation von Vorleukämie zur Leukämie entschlüsselt

Wie aus einer Vorleukämie eine Leukämie entsteht, galt lange als nur unzureichend verstanden. Am Modell der Leukämie im Kindesalter bei DS-Kindern wurden kürzlich von Prof. Dr. Jan-Henning Klusmann, Halle (Saale), und Kollegen die Mechanismen der Transformationen von Vorstufen zur vollständig ausgeprägten Leukämie in einer großen Funktionsstudie nachgewiesen (1). „Insgesamt ist dies unseres Wissens nach die umfangreichste und vollständigste genetische Charakterisierung einer Krebsart. Es gibt keine Studie, die die Mutationen in einer so großen Kohorte von 218 Patienten bestimmt und anschließend die gefundenen Mutationen auf ihr krebsförderndes Potenzial hin untersucht hat. Unsere Ergebnisse zeigen, dass dies extrem wichtig ist“, so Klusmann. In der Sequenzierungsstudie zeigte sich, dass zahlreiche der gefundenen Mutationen, v.a. in der Vorleukämie, überhaupt keinen Effekt auf Stammzellen hatten. Andererseits wurden neue Mutationen gefunden, die z.B. einen Zytokinrezeptor betreffen.

Mit Hilfe von CRISPR-Cas9 konnte das Zusammenspiel von Mutationen in Zytokinrezeptoren oder ihren nachgeschalteten Signalwegen mit Mutationen in Faktoren, die das Genom organisieren, untersucht werden. „Die veränderten Zytokinrezeptoren und ihre Signalwege sowie die epigenetischen Faktoren eignen sich als therapeutische Ansatzpunkte. Es stehen Medikamente zur Verfügung oder werden gerade entwickelt, die diese Enzyme gezielt hemmen“, so Klusmann. „Wir hoffen so, die Therapie für die betroffenen Kinder in der Zukunft verbessern zu können.“

[Hier geht es zum vollständigen Artikel „**Transiente myeloproliferative Störung bei Kindern mit Down-Syndrom**“.](#)

Zu diesem Artikel ist auch ein **CME-Test verfügbar** – [hier kommen Sie direkt zur Teilnahme](#) . (verfügbar bis zum 25.09.2020)



Marius Flasincki

Medizinische Hochschule Hannover
Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

E-Mail: flasinski.marius@mh-hannover.de



Prof. Dr. med. Jan-Henning Klusmann

Universitätsklinikum Halle
Klinik für Pädiatrie I
Ernst-Grube-Straße 40
06120 Halle (Saale)

Tel.: 0345/5572388

E-Mail: jan-henning.klusmann@uk-halle.de

Literatur:

(1) Labuhn M, Matzk S, Klusmann J-H et al. *Cancer Cell*, doi: 10.1016/j.ccell.2019.06.007, in press.