

11. Januar 2018

Gendefekt macht Leiomyosarkome angreifbar

Wissenschaftler konnten erstmals das Erbgut bösartiger Tumoren der glatten Muskulatur umfassend analysieren. Bei einem hohen Prozentsatz der Tumoren entdeckten sie eine genetische Schwachstelle der Krebszellen: Hier könnten in Zukunft zielgerichtete Therapien ansetzen.

Wie die meisten anderen Sarkome sprechen auch die Leiomyosarkome sehr schlecht auf Chemotherapien an. Oft sind Operationen und Bestrahlungen die einzigen wirksamen Behandlungsmöglichkeiten. „Leider treten die Tumoren trotz radikaler Operationen aber häufig erneut auf oder haben sich bereits im Körper ausgebreitet“, sagt Stefan Fröhling. Der Onkologe arbeitet am Deutschen Krebsforschungszentrum, am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg und am Universitätsklinikum Heidelberg.

Leiomyosarkome sind sehr selten, in Deutschland wird die Diagnose pro Jahr bei 150-200 Patienten gestellt. Daher ist bislang wenig über die molekularen Ursachen bekannt. Gemeinsam mit weiteren Standorten des Deutschen Konsortiums für translationale Krebsforschung (DKTK) sowie mit Partnern in Mannheim und in Rotterdam konnten Fröhling und seine Kollegen nun erstmals die genetischen Ursachen der Leiomyosarkome an Tumorproben von 49 Patienten umfassend analysieren. Die Forscher sequenzierten das Tumorerbgut und analysierten, welche Gene besondere Aktivität aufweisen. „An einem einzelnen Klinikum wäre eine solche Analyse nicht durchführbar gewesen. Eines unserer Ziele war es, spezifische Veränderungen zu finden, über die sich die Krebszellen mit zielgerichteten Medikamenten angreifen lassen“, so Fröhling.

Im Erbgut der Leiomyosarkome, so fanden die Forscher, herrscht pures Chaos: Vielfach fehlten große Stücke des Genoms oder waren dagegen vervielfältigt, teilweise lag sogar das gesamte Genom doppelt und dreifach vor. Besonders auffällig war, dass die beiden wichtigsten Krebsbremsen, die Tumorsuppressorgene TP53 und RB1, extrem häufig fehlten. In über 90% der untersuchten Proben waren sogar jeweils beide ihrer Genkopien zerstört.

Die Analyse offenbarte auch, wie die Tumorzellen ihre Unsterblichkeit erlangen: In über drei Viertel der Fälle hatten die Krebszellen verschiedene Wege gefunden, ihre Telomere zu verlängern. Bei gesunden Zellen begrenzt die Länge dieser Strukturen an den Chromosomenenden die Anzahl der möglichen Teilungen.

Die Wissenschaftler machten auch eine ermutigende Entdeckung: In den meisten Tumoren fanden sie Anhaltspunkte dafür, dass ein wichtiges DNA-Reparatursystem ausgefallen war, die sogenannte homologe Rekombination. Dadurch werden die Krebszellen empfindlich für Substanzen, die die DNA zerstören, wie beispielsweise bestimmte Chemotherapeutika. Eine andere Taktik ist es, bei solchermaßen mutierten Krebszellen mit Wirkstoffen (PARP-Inhibitoren) auch noch das andere wichtige DNA-Reparatursystem lahmzulegen. „Dann sterben die Krebszellen an ihren Erbgutdefekten“, erklärt Claudia Scholl vom DKFZ, die gemeinsam mit Fröhling die Untersuchung leitete.

An Leiomyosarkomzellen in der Kulturschale konnten die Forscher diese Theorie bereits bestätigen. „Erste klinische Studien werden überprüfen, ob dieser Ansatz bei Knochensarkomen funktioniert“, so Claudia Scholl. „Wir haben einen Ansatzpunkt dafür gefunden, wie wir auch Menschen mit Muskelsarkomen in Zukunft möglicherweise besser helfen können“, freut sich die Wissenschaftlerin.

Quelle: Deutsches Krebsforschungszentrum

Literatur:

Priya Chudasama, Sadaf S. Mughal, Mathijs A. Sanders et al.

Integrative genomic and transcriptomic analysis of leiomyosarcoma

Nature Communications 2018, DOI: 10.1038/s41467-017-02602-0

<https://www.nature.com/articles/s41467-017-02602-0>