

Molekulare Analytik von Hirntumoren bei Kindern

Ein internationales Team unter der Leitung von Wissenschaftlern aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum und dem Universitätsklinikum Heidelberg hat eine Gruppe der primitiven Hirntumoren bei Kindern umfassend molekular analysiert. Dabei stellte sich heraus, dass die Mehrheit der so diagnostizierten Fälle molekular mit anderen Hirntumorarten übereinstimmt und entsprechend behandelt werden muss. Ein weiterer Teil der Tumoren ließ sich anhand molekularer Merkmale in vier neue Tumorarten unterteilen, die sich auch in ihren klinischen Eigenschaften unterscheiden. Diese Klassifizierung kann in Zukunft helfen, Patienten sinnvoll zu klinischen Studien zuzuordnen.

Viele Hirntumoren bei Kindern gehen aus extrem unreifen und undifferenzierten Zellen des Zentralnervensystems hervor und werden deshalb auch als embryonale Tumoren bezeichnet. Dazu zählen unter anderem die Medulloblastome, die immer im Kleinhirn auftreten. Einen Großteil embryonaler Hirntumoren, die oberhalb des Kleinhirns lokalisiert sind, fassen Mediziner unter der Bezeichnung „primitive neuroektodermale Tumoren des Zentralnervensystems“ (ZNS-PNET) zusammen. Etwa 10 Kinder und 40 Erwachsene erhalten in Deutschland jedes Jahr diese Diagnose. Diese Hirntumoren wachsen besonders schnell und aggressiv und sind schlecht zu behandeln.

„Aus neueren Untersuchungen wissen wir, dass es sich bei den PNET um eine heterogene Gruppe von Krebserkrankungen handelt. Doch die präzise Diagnose ist schwierig: Es gibt keine molekularen Marker und bei der histologischen Beurteilung des Tumorgewebes unter dem Mikroskop kommt es zu Überschneidungen mit vielen anderen Hirntumorarten“, erklärt der Neuropathologe Andrey Korshunov vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und dem Universitätsklinikum Heidelberg.

Um diese gefährlichen Tumoren besser klassifizieren und damit den einzelnen Patienten präziser und damit erfolgreicher behandeln zu können, startete ein internationales Forscherteam unter der Federführung von Marcel Kool am DKFZ und David Ellison vom St. Jude Children's Research Hospital (Memphis, USA) eine großangelegte Untersuchung. Dabei unterzogen Forscher Gewebeproben von über 300 ZNS-PNET einer umfassenden molekularen und histologischen Analyse.

Zunächst kartierten die Wissenschaftler die Verteilung der Methylmarkierungen am Erbgut der Tumoren. Anhand dieser Methylierungsprofile konnten sie im Vergleich mit Referenz-Tumoren bereits erkennen, dass rund zwei Drittel der vermeintlichen ZNS-PNET anderen bekannten Tumorarten des Zentralnervensystems zuzuordnen waren. In vielen Fällen konnte diese Beobachtung zusätzlich durch eine erneute histologische Beurteilung des Tumorgewebes unterstützt werden.

„Das Ergebnis zeigt uns, wie wichtig die molekulare Analyse dieser primitiven Tumoren ist“, erklärt Dominik

Sturm, der Erstautor der Arbeit. Neben seiner molekulargenetischen Forschung am DKFZ ist Sturm Kinderarzt am Universitätsklinikum Heidelberg. „Unsere neue Klassifizierung bringt in vielen Fällen ganz andere Behandlungsoptionen zu Tage.“

Der Großteil der verbleibenden Tumoren ließ sich anhand der Methylierungsprofile in vier neue, bislang unbekannte Tumorarten einteilen, die deutliche Unterschiede in Bezug auf Patientenalter und -geschlecht sowie auf den klinischen Verlauf aufweisen. Weitere Analysen wie Genaktivitäts-Profile, Bestimmung der Kopienzahl der einzelnen Chromosomen und DNA-Sequenzierung, brachten für jede der vier neuen Tumorarten zusätzlich zu ihrem spezifischen Methylierungsprofil eine charakteristische genetische Veränderung zu Tage. Aufgrund des histologischen Erscheinungsbildes hingegen waren diese Gruppen nur schwer voneinander abzugrenzen.

„Auf der Basis der molekularen Tumorprofile können wir bei zukünftigen klinischen Studien die betroffenen Patienten sinnvoll zuordnen“, erklärt Dominik Sturm. „Die Tumoren der vier neu beschriebenen Gruppen unterscheiden sich so deutlich von allen bislang bekannten Hirntumoren, dass wir hier von neuen Tumorarten sprechen können. Wir gehen davon aus, dass sie sich auch in ihrem Ansprechen auf Chemotherapeutika und zielgerichtete Medikamente unterscheiden.“ Erste Hinweise auf mögliche Angriffspunkte der einzelnen Tumorgruppen hat die molekulare Analyse bereits erbracht.

Die Arbeit macht auch deutlich, welche Bedeutung internationalen Kooperationen in der Erforschung seltener Krebserkrankungen zukommt. Ohne den Zusammenschluss zweier der weltweit größten kinderonkologischen Forschungszentren, dem DKFZ - in Kooperation mit dem Universitätsklinikum - und dem St. Jude Children's Research Hospital, wäre diese umfassende Studie nicht möglich gewesen. Die Arbeit wurde unter anderem von der Deutschen Krebshilfe, der Deutschen Kinderkrebsstiftung und vom Bundesministerium für Bildung und Forschung unterstützt.

Quelle: Deutsches Krebsforschungszentrum

Literatur:

Sturm D, Orr BA, Toprak UH et al. New Brain Tumor Entities Emerge from Molecular Classification of CNS-PNETs, CELL 2016, DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.015 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26919435>