

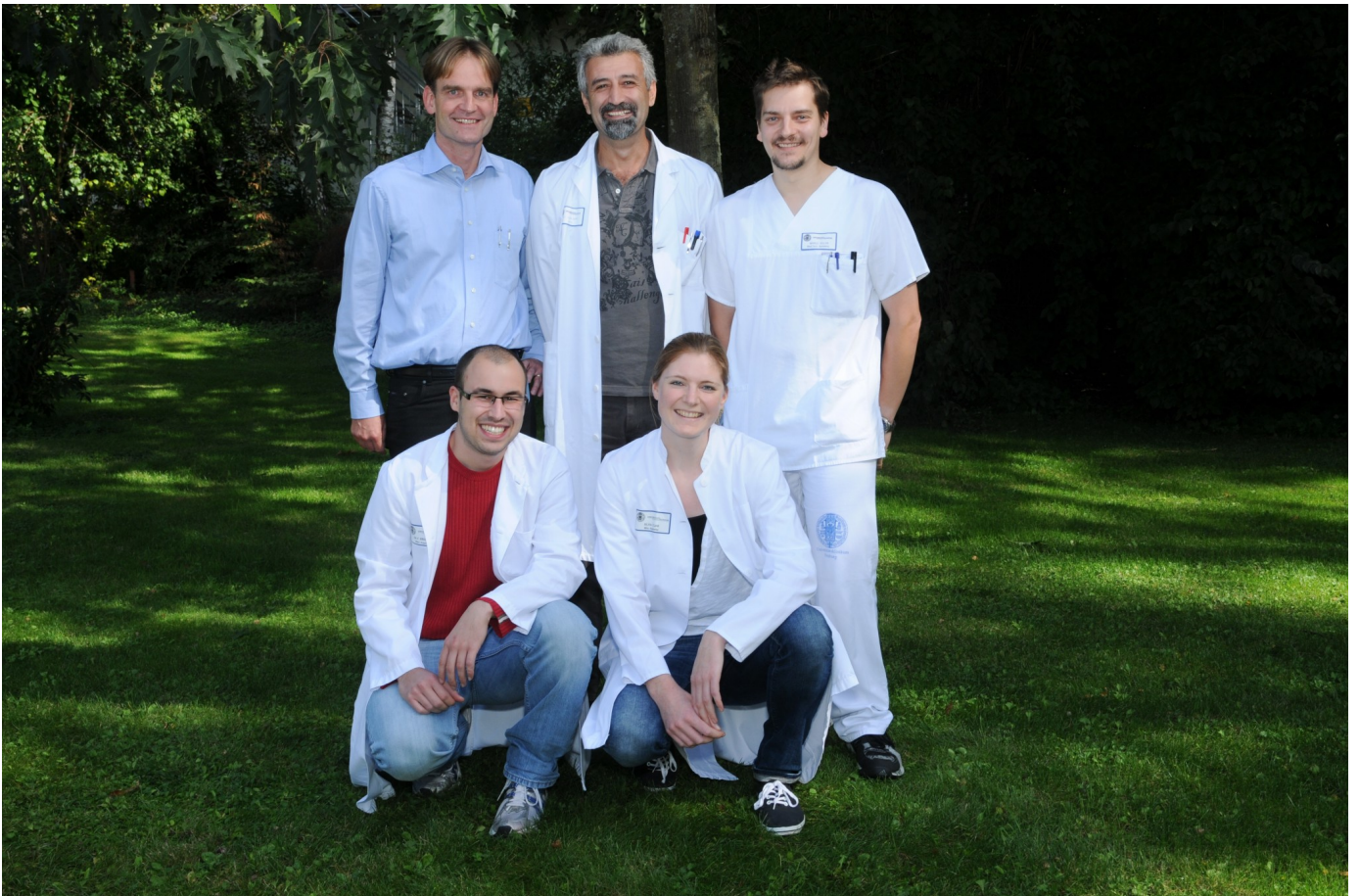
Die Epigenetik und der Blutkrebs im Kindesalter

Sie ist die häufigste chronische Blutkrebserkrankung bei Kindern und unempfindlich gegen Chemotherapie. Prof. Dr. Christian Flotho vom Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin in Freiburg hat zusammen mit Mitarbeitern gezeigt, dass bei der Entwicklung der Juvenilen Myelomonozytären Leukämie (JMML) epigenetische Mechanismen eine entscheidende Rolle spielen. Im Rahmen eines Schwerpunktprogramms der Deutschen Forschungsgemeinschaft verfolgen die Freiburger Forscher jetzt unter anderem das Ziel, die heute übliche Stammzelltherapie zu verbessern. Eine Karte von epigenetischen Veränderungen im Genom von kranken Kindern ist hierfür der Anfang - sie hätte große Vorhersagekraft.

Das Blut des Menschen entsteht täglich neu – Stammzellen im Knochenmark teilen sich ein Leben lang und liefern in einem regulierten Prozess rote und weiße Blutkörperchen nach. Entschlüpft nur eine dieser Blutstammzellen nach einer genetischen Mutation der Kontrolle, wird der Körper regelrecht mit ihren entarteten Nachkommen überschwemmt und Blutkrebs kann die Folge sein. Bei der Juvenilen Myelomonozytären Leukämie (JMML) sind die gesunden Blutzellen nach einiger Zeit vollständig verdrängt; betroffene Säuglinge oder Kinder fallen durch Blässe, einen schlechten Allgemeinzustand und oft eine Vorwölbung des Bauches auf. Letzteres, weil die Leber und die Milz sich massiv vergrößert haben; aber auch andere Organe können betroffen sein. „Diese Leukämieart ist unempfindlich gegenüber einer Chemotherapie“, sagt Prof. Dr. Christian Flotho, Arzt und Forscher am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Freiburg. „Und selbst nach der heute üblichen Stammzelltransplantation kommt es in einem Drittel der Fälle zu einem Rückfall.“ Eine erschreckend hohe Zahl.

Was bestimmt den Krankheitsverlauf?

Flotho und seine Kollegen von der Klinik IV für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin um Prof. Dr. Charlotte Niemeyer wollen deshalb alles tun, um die Therapie für die JMML zu verbessern. Ihnen stellt sich zuallererst aber ein rein praktisches Problem in den Weg, denn die JMML ist zwar die häufigste chronische Leukämieform im Kindesalter, aber sie tritt nur ein bis zwei Mal in einer Million Kindern pro Jahr auf, und damit zählt sie zu den sogenannten Seltenen Erkrankungen, die als Waisenkinder der modernen Medizin gelten. „Ein normaler Kinderarzt in einer Klinik bekommt in seinem Leben vielleicht zwei bis drei Fälle zu sehen“, sagt Flotho. Die systematische Erforschung einer Seltenen Erkrankung ist schwer, aufgrund der geringen Fallzahlen. Aus diesem Grund treibt die Abteilungsleiterin Niemeyer seit zwanzig Jahren eine multizentrische Studie voran, JMML-Fälle werden europaweit gesammelt und in Freiburg mitsamt Blutproben dokumentiert. Inzwischen überblicken die Mediziner um Niemeyer und Flotho rund 400 Fälle.

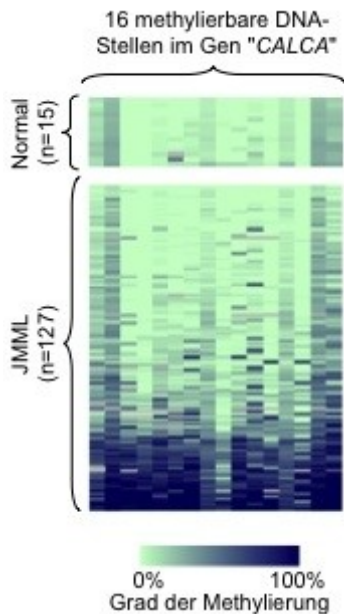


Die Forschungsgruppe von Prof. Dr. Christian Flotho (hinten links) vom Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Freiburg
© Prof. Dr. Christian Flotho

Weil die übliche Stammzelltherapie, bei der entartete Blutstammzellen durch transplantierte gesunde ausgetauscht werden, in einem Drittel der Fälle nicht wirkt, haben die Forscher um Flotho vor etwa sieben Jahren die Frage nach den Ursachen für verschiedene Verlaufsformen der Erkrankung gestellt. In dieser Zeit war bereits in vielen anderen Krebsarten gezeigt worden, welche große Rolle sogenannte epigenetische Veränderungen spielen können. So vermögen kleine Methyl-Moleküle wichtige Bereiche in der DNA zu besetzen. Dadurch wird das Erbgut dichter verpackt und kann nicht mehr abgelesen werden, ganze Gene können so abgeschaltet werden, und das wirkt sich dann auf so wichtige Prozesse wie Zellwachstum oder Zellteilung aus. Ein maligner Tumor kann auf diese Weise entstehen, ohne dass eine genetische Mutation vorliegt. Das Problem liegt auf einer übergeordneten Ebene, die eine Art Kontrollplan für das Ablesen von Genen darstellt. Flotho und sein Team haben daher die Methylgruppenverteilung in der DNA von gesunden und JMML-kranken Kindern untersucht, vor allem in Bereichen, die in Vorarbeiten auf dem Gebiet anderer Krebsarten als relevant beschrieben worden waren.

Eine europaweite Genom-Studie

Von fünfzehn solchen anvisierten DNA-Bereichen waren vier bei JMML-Patienten tatsächlich stärker methyliert als bei Gesunden. Aber das war nicht das Entscheidende an diesem Fund. Denn nur ein Drittel der Patienten zeigte dieses Muster. Und das war gleichzeitig dasjenige Drittel, das unter einem deutlich aggressiveren Krankheitsverlauf litt und nach einer Stammzelltransplantation ein höheres Rückfallrisiko aufwies. Darüber hinaus war die Sterberate der betroffenen Patienten höher. „Anhand des Methylierungsmusters der vier von uns entdeckten DNA-Regionen lässt sich offenbar der Verlauf einer JMML vorhersagen“, sagt Flotho. Für die Diagnostik der Erkrankung eine unschätzbare



Darstellung eines Methylierungsmusters im Gen für das Polypeptid Calcitonin ("CALCA") bei JMML-Patienten und Gesunden, gemessen durch Massenspektroskopie. Die dunkelblaue Farbe bedeutet übermethyliert

© Prof. Dr. Christian Flotho

Erkenntnis. „Und wenn die Veränderungen auf der epigenetischen Ebene eine so große Rolle spielen, dann ist das auch für die Therapie ein wichtiger Hinweis“, sagt Flotho. Lassen sich diese Veränderungen mit entsprechenden Medikamenten rückgängig machen? Bei anderen Krebsarten wird bereits beispielsweise das Mittel Azacytidin eingesetzt, das die Methylierung von DNA hemmen kann.

Noch ist das für Flotho und Co. Zukunftsmusik, denn vorerst muss die Erkenntnisbasis verbreitet werden. Deshalb planen die Forscher jetzt, eine genomweite Untersuchung der epigenetischen Veränderungen in der DNA von JMML-Kindern durchzuführen, und das auf der Fall-Grundlage, die ihnen europaweit zur Verfügung steht. Am Ende könnte eine Karte entstehen, die epigenetisch veränderte Regionen im Erbgut von JMML-Patienten darstellt und fundierte Vorhersagen über den Verlauf einer Erkrankung erlaubt. Eingebettet ist diese Forschung in das Schwerpunktprogramm 1463 der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), das den Titel „Epigenetische Regulation der normalen Hämatopoese und ihre Dysregulierung in myeloischen Neoplasien“ trägt. „Als die DFG dieses Programm ins Leben rief, war das ein Riesenglück, denn es ist für uns wie maßgeschneidert“, sagt Flotho. Und im Vergleich zum Stand der Technik vor sieben Jahren können die Freiburger nun auch auf verbesserte Methoden zurückgreifen. Ein genomweiter Screen des Erbguts nach auffälligen Methylgruppenverteilungen ist heute wesentlich leichter machbar, sodass das Ziel einer epigenetischen Karte nicht unrealistisch scheint.

Fachbeitrag

28.01.2013

mn

BioRegion Freiburg

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Prof. Dr. Christian Flotho

Universitätsklinikum Freiburg
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Mathildenstraße 1
79106 Freiburg
Tel.: 0761/ 27 04 628
Fax: 0761/ 27 04 518

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Epigenetik – Vererbung ohne Änderung der DNA-Sequenz



Diagnostik

Stammzelle

Leukämie

Epigenetik