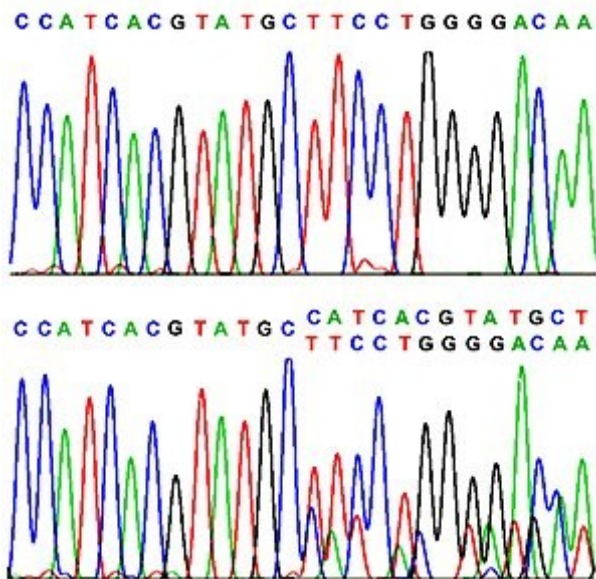


Suche nach den genetischen Ursachen des Prostatakarzinoms

Im Prostatakrebs-Genomprojekt des International Cancer Genome Consortium werden genetische und epigenetische Veränderungen gesucht, die für die Entstehung und Progression dieses hoch variablen Krebses verantwortlich sind und eine verlässliche Diagnostik ermöglichen. Die vom Deutschen Krebsforschungszentrum koordinierten deutschen Arbeitsgruppen konzentrieren sich dabei auf Prostatakarzinome des frühen Alters, die eine Schlüsselrolle für das Verständnis der Tumorentstehung spielen könnten.



Genomsequenzierung
© Universität Heidelberg

Die Häufigkeit des Prostatakrebses unter den Völkern und Regionen weltweit variiert enorm. Chinesische oder japanische Männer beispielsweise erkranken sehr selten daran, während Afroamerikaner in den USA eine mehr als hundertmal höhere Inzidenz (Krankheitsfälle je 100.000 Männer) aufweisen - die höchste in der Welt überhaupt. In Griechenland erkranken Männer nur selten an Prostatakrebs, in Deutschland dagegen (Inzidenz 126 im Jahr 2008) wie in anderen nordeuropäischen Ländern sehr oft. Bei uns ist er mit 60.000 diagnostizierten Neuerkrankungen pro Jahr der häufigste bösartige Tumor und die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache von Männern.

Zusammen mit Befunden aus Zwillings- und Familienstudien lässt die hohe Variationsbreite in den Populationen auf eine starke genetische Komponente bei der Entstehung des Prostatakrebses schließen, die durch Umweltfaktoren (wie Ernährung, Hormone, Rauchen, soziale Einflüsse) moduliert wird. Das National Cancer Institute der USA kommt 2012 zu dem Schluss, dass die maligne Transformation der Prostata-Epithelzellen und die Progression des Prostatakarzinoms höchstwahrscheinlich das Ergebnis einer noch weitgehend unverstandenen komplexen Ereigniskette sind, die sowohl von der Genetik als auch der Umwelt beeinflusst wird. Das Prostatakrebs-Genomprojekt im Rahmen des International Cancer Genome Consortium (ICGC) hat sich zum Ziel gesetzt, diese genetischen und epigenetischen Veränderungen, welche die Entstehung und das Wachstum des Tumors begünstigen, aufzuklären.

Riesige Datenmengen



PD Dr. Holger Sültmann
© DKFZ

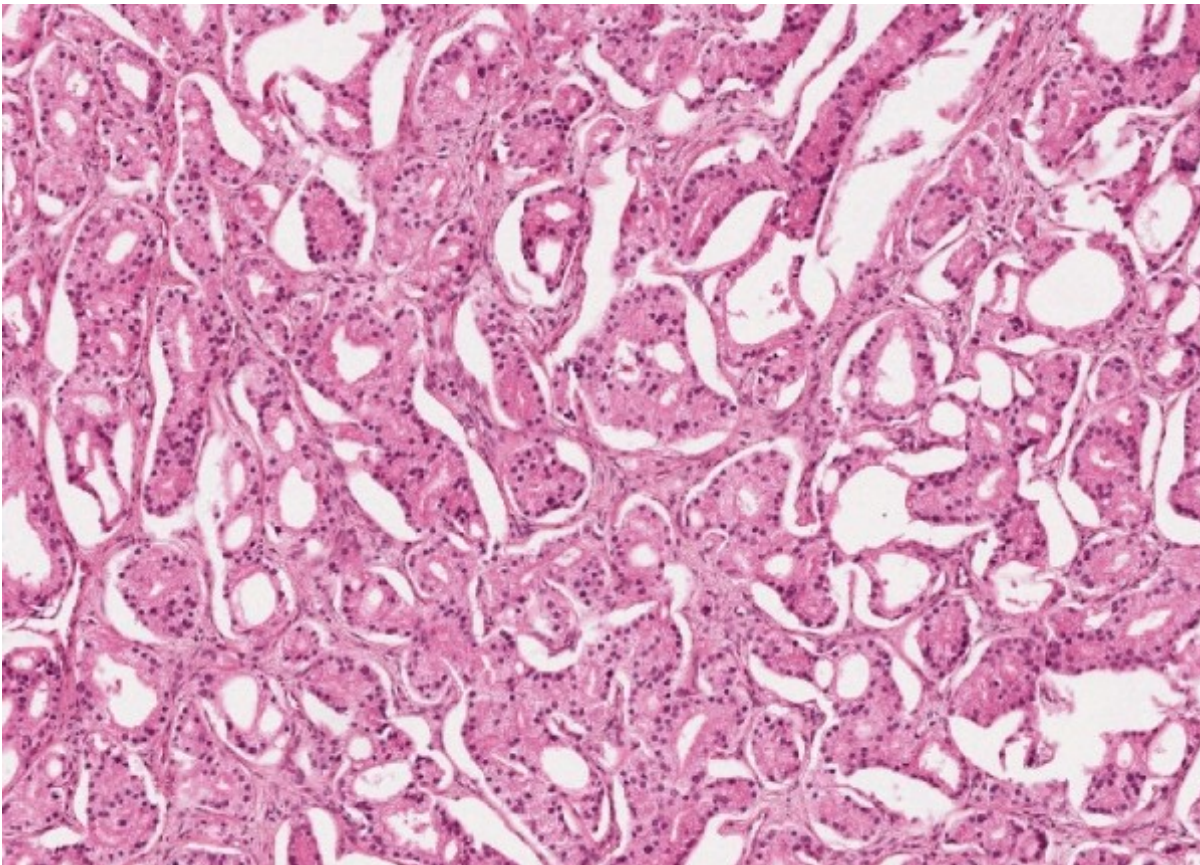
Wie viele andere Tumoren auch, zeichnen sich Prostatakarzinome durch eine große Zahl von genetischen und epigenetischen Aberrationen aus. Das Problem besteht darin, die für die Entstehung und Progression des Krebses relevanten Veränderungen, sogenannte „Treiber Mutationen“, zu identifizieren. Da die einzelnen Tumoren der Patienten zudem noch recht heterogen sind, muss für eine verlässliche Aussage eine große Zahl von Tumorgenomen analysiert werden. Das ist technisch und finanziell erst seit Kurzem mit den neuesten Next-Generation-Sequencing-Technologien möglich. Erst mit diesen Methoden können viele kleine DNA-Aberrationen überhaupt nachgewiesen werden. „Um Mutationen zu identifizieren, die in mindestens drei Prozent einer Tumorentität auftreten, ist zum Beispiel die Sequenzierung von 500 Genomen dieser Entität nötig“, sagt Privatdozent Dr. Holger Sültmann von der Arbeitsgruppe Krebsgenomforschung am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT). Sültmann ist Sprecher des Prostatakrebs-Genomprojektes.

Allein für die Sequenzierung eines einzelnen Genoms müssen Daten in der Größenordnung von 400 Gigabyte oder mehr gespeichert werden. Die bei dem Projekt (wie auch bei den anderen deutschen Projekten im ICGC) anfallenden riesigen Datenmengen werden eigens in einem der größten Datenspeicherzentren Europas angelegt, das am BioQuant-Zentrum der Universität Heidelberg mit einer Speicherkapazität von mehr als 5 Petabyte (1 Petabyte = 1 Million Gigabyte) unter Leitung von Prof. Dr. Roland Eils (Theoretische Bioinformatik, DKFZ, und Universität Heidelberg) aufgebaut wird. Dort sind auch das zentrale Datenmanagement und die bioinformatische Datenauswertung angesiedelt.

Früh auftretende Prostatakarzinome

Die Wahrscheinlichkeit, an diesem Krebs zu erkranken, steigt mit dem Alter stark an; bei jüngeren Männern werden Prostatakarzinome nur selten beobachtet. Gerade ihnen widmet sich aber das im November 2010 gestartete deutsche Projekt „The genomes of early onset prostate cancer“. Die frühen Tumoren - also solche, die bei Patienten im Alter von 50 Jahren oder früher auftreten - könnten eine Schlüsselrolle im Verständnis der Krebsbiologie spielen. Als Gründe führen die Forscher an, dass sie

1. weniger nicht-tumorassoziierte Aberrationen (im Fachjargon „passenger aberrations“ genannt) in sich tragen, so dass sich „Treibermutationen“ leichter nachweisen lassen;
2. Veränderungen aufweisen, die für eine Frühdiagnose der „klassischen“, also im Alter auftretenden Prostatakarzinome dienen können;
3. molekulare Veränderungen zeigen, die als Targets für die Entwicklung neuer Therapeutika dienen können, welche sich besonders an die Patienten der jüngeren Altersgruppen richten;
4. durch Vergleich mit „klassischen“ Prostatakarzinomen Hinweise auf die Entstehung hereditärer (erblicher) Prostatakarzinome liefern.

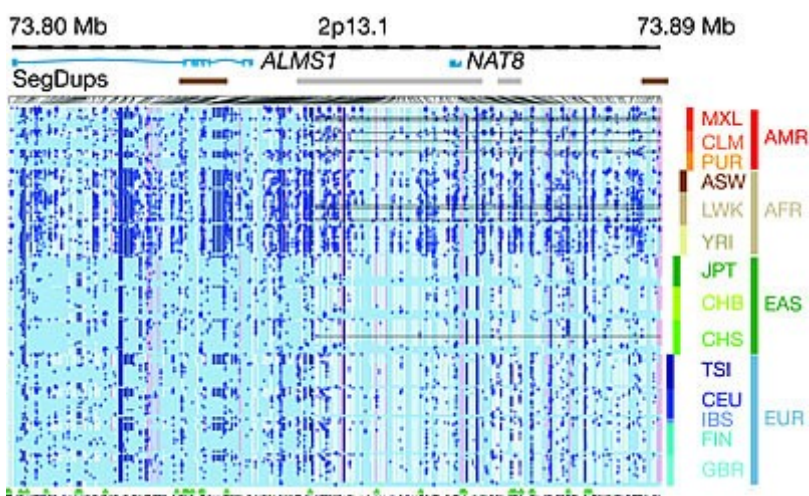


Histologie der Prostata, von einer wegen Krebsverdacht entnommenen Biopsie.
© Martini-Klinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Für alle in die Studie eingehenden Tumorproben wird von den gleichen Patienten nicht-malignes Prostatagewebe als Referenz untersucht. Die Probengewinnung, die histopathologische Diagnostik und die Isolation der DNA und RNA aus den Gewebeproben einschließlich Kryokonservierung und Biobanking werden an der Martini-Klinik am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchgeführt, der einzigen deutschen Spezialklinik für Prostatakarzinome. Eine enge Zusammenarbeit besteht mit Arbeitsgruppen in den USA und Kanada, die im Rahmen des ICGC die Genome von Prostatakarzinomen klassischer Altersstruktur sequenzieren.

Die Genomsequenzierungen für das deutsche Prostatakrebs-Genomprojekt werden mit Unterstützung durch das DKFZ am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik durchgeführt. Krebsbedingte DNA-Rearrangements werden mit Hilfe von massiv parallelem „paired end-sequencing“ von der Arbeitsgruppe Dr. Jan Korbelt am Europäischen Molekularbiologischen Laboratorium bestimmt. RNA-Sequenzierungen - und zwar sowohl Analysen der mRNA zur Bestimmung des Transkriptoms als auch der microRNAs - erfolgen am DKFZ und NCT in den Arbeitsgruppen von Sülthmann und von Professor Dr. Christof von Kalle (Abteilung Translationale Onkologie). Um epigenetische Veränderungen zu bestimmen, werden die DNA-Methylierungen („Methylom-Sequenzierungen“) in der Abteilung Epigenomik und Krebsrisikofaktoren des DKFZ unter Leitung von Prof. Dr. Christoph Plass analysiert. Gerade das Methylom ist in den letzten Jahren ins Zentrum der Tumorforschung gerückt. Beispielsweise ist eine Histon-Demethylase beschrieben worden, die als epigenetischer Regulator eine wichtige Funktion bei der Entstehung und Progression des Prostatakrebses spielen soll.

Zukünftige Gendiagnostik des Prostatakrebses



Genetische Variationen in einem Abschnitt auf dem menschlichen Chromosom 2.
© G. McVean, 1000 Genomes Consortium

Die Forscher hoffen, dass ihnen dieser umfassende und aufwendige Forschungsansatz klare Erkenntnisse über die Entstehung und die große Variabilität des Tumors in Bezug auf seine Aggressivität und Wachstumsgeschwindigkeit liefert. Noch immer ist die Diagnose des Prostatakrebses unbefriedigend, und verlässliche Marker werden dringend gesucht. Man kann erwarten, dass durch die Studie solche Marker auch gefunden werden, seien es nun Über- oder Unterexpressionen von Genen oder komplexe Genexpressionsmuster. Die technologischen Voraussetzungen, um sie diagnostisch einzusetzen, sind an großen Instituten und Kliniken in zunehmendem Maße gegeben. Aufbauend auf den Ergebnissen dieses Projektes wird man eine Gendiagnostik des Prostatakrebses etablieren, mit der neue, differenzierte Therapieentscheidungen getroffen werden können, die sich an den jeweiligen Tumoreigenschaften der Patienten ausrichten – ein weiterer großer Schritt hin zu einer personalisierten Medizin.

Auch die Frage, wie die enormen Unterschiede in der Inzidenz und Mortalität des Prostatakrebses weltweit zustande kommen, dürfte eine Antwort finden. In diesen Tagen wurden die ersten Ergebnisse des „1000 Genomes Project“ bekannt, an dem auch Jan Korbelt vom EMBL beteiligt ist. Es ist das größte internationale Genomsequenzierungsprojekt zur Bestimmung der genetischen Variationen der Völker der Erde und so angelegt, dass es Mutationen, die mit einer Häufigkeit von einer unter 50 Personen auftreten, nachweisen kann. Das ist eine Genauigkeit, die ausreichen sollte, um auch nach Veränderungen zu suchen, die für das Prostatakarzinom relevant sind. Man müsste

nur wissen, wo man suchen muss, und diese Informationen könnte das Prostatakrebs-Genomprojekt liefern.

Fachbeitrag

19.11.2012

EJ (08.11.2012)

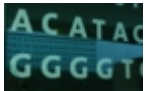
BioRN

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

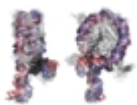
Weitere Informationen

- ▶ Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg
 - ▶ International Cancer Genome Consortium (ICGC)
 - ▶ Finde den Unterschied: Das 1000-Genome-Projekt
-

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Gendiagnostik: Technik stößt an Grenzen des medizinisch Sinnvollen



Epigenetik – Vererbung ohne Änderung der DNA-Sequenz

Gendiagnostik

Genomik

Prostatakrebs