

Bluttest erkennt kindliche Tumore anhand ihrer epigenetischen Fußabdrücke

Eine neue Studie nutzt die charakteristischen epigenetischen Merkmale von kindlichen Tumoren, um diese zu erkennen, zu klassifizieren und zu überwachen. Dazu analysieren die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler kleine Fragmente der Tumor-DNA im Blut. Um diese sogenannten „Flüssigbiopsien“ auszuwerten, nutzen sie die einzigartige epigenetische „Landschaft“ von Knochentumoren. Dieser Ansatz verspricht, die personalisierte Diagnostik und möglicherweise zukünftige Therapien von kindlichen Tumoren wie dem Ewing-Sarkom zu verbessern. Die Studie ist in *Nature Communications* veröffentlicht worden.

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler unter der Leitung der St. Anna Kinderkrebsforschung in Zusammenarbeit mit dem CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften haben eine neue Methode zur Flüssigbiopsie-Analyse von Tumoren im Kindesalter entwickelt. Diese Methode nutzt die Fragmentierungsmuster der kleinen DNA-Stücke, die Tumore in den Blutstrom abgeben. Solche DNA-Fragmente spiegeln die einzigartigen epigenetischen Fußabdrücke vieler kindlicher Krebsarten wider. Am Beispiel des Ewing-Sarkoms, einem Knochentumor bei Kindern und jungen Erwachsenen, demonstriert das Team rund um Dr. Eleni Tomazou, St. Anna Kinderkrebsforschung, den Nutzen der Methode für die Tumorklassifizierung und -überwachung. Denn mittels dieser Flüssigbiopsien wäre eine engmaschige Überwachung der Krebstherapie ohne hoch-invasive Tumorbiopsien möglich.

Krebszellen in Tumoren teilen sich unentwegt und einige sterben dabei ab. Diese absterbenden Zellen geben ihre DNA häufig in die Blutbahn ab, wo sie zirkuliert und mit genomischen Methoden wie der Hochdurchsatz-DNA-Sequenzierung analysiert werden kann. Solche so genannten Flüssigbiopsie-Analysen stellen eine minimalinvasive Alternative zu herkömmlichen Tumorbiopsien dar, die oft eine Operation erfordern, und sind vielversprechend um die Behandlung zu personalisieren. Zum Beispiel können Patientinnen und Patienten laufend auf molekulare Veränderungen im Tumor untersucht werden. Bisher wurde der Einsatz der Flüssigbiopsie bei Krebs im Kindesalter allerdings dadurch begrenzt, dass viele kindliche Tumore nur wenige genetische Veränderungen aufweisen, die in der DNA im Blut nachweisbar wären.

Tumorspezifische Epigenetik ausnützen

Zellfreie DNA aus absterbenden Tumorzellen zirkuliert im Blut in Form von kleinen Fragmenten. Deren Größe ist weder zufällig noch allein durch die DNA-Sequenz bestimmt. Vielmehr spiegelt sie wider, wie die DNA im Inneren der Krebszellen verpackt ist. Und sie wird von der Struktur des Chromatins (dem Komplex aus DNA, Proteinen und RNA) und den epigenetischen Profilen dieser Zellen beeinflusst. Das ist hochrelevant, da die epigenetischen Muster – manchmal als „zweiter Code“ des Genoms bezeichnet – für verschiedene Zelltypen im menschlichen Körper charakteristisch unterschiedlich sind. Epigenetische Mechanismen führen zu einer Änderung der Genfunktion, die nicht auf Veränderungen der DNA-Sequenz beruhen, aber dennoch an Tochterzellen weitergegeben werden. Die Analyse der im Blut zirkulierenden DNA-Fragmentierungsmuster bietet eine einzigartige Möglichkeit, etwas über die epigenetische Regulation im Inneren des Tumors zu erfahren, ohne Tumorzellen chirurgisch entfernen zu müssen oder überhaupt zu wissen, ob und wo

im Körper ein Tumor existiert.

„Bereits in einer früheren Arbeit haben wir die einzigartigen epigenetischen Fußabdrücke des Ewing-Sarkoms identifiziert. Daraus folgerten wir, dass diese charakteristischen epigenetischen Fußabdrücke in den Fragmentierungsmustern der vom Tumor stammenden und im Blut zirkulierenden DNA erhalten sein sollten. Damit hätten wir einen dringend benötigten Marker für die Frühdiagnose und die Tumorklassifizierung nach dem Konzept der Flüssigbiopsie“, erklärt Tomazou, Principal Investigator der Epigenom-basierten Präzisionsmedizin-Gruppe an der St. Anna Kinderkrebsforschung.

Maschinelles Lernen erhöht die Sensitivität

Die neue Studie vergleicht verschiedene Messsysteme zur Analyse der zellfreien DNA-Fragmentierung. Sie setzt zudem den LIQUORICE-Algorithmus ein, der zirkulierende Tumor-DNA auf der Basis von krebsspezifischen Chromatin-Signaturen erkennt. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler verwenden Machine-Learning-Klassifikatoren, um zwischen Patientinnen und Patienten mit Krebs und gesunden Personen sowie zwischen verschiedenen Arten von kindlichen Sarkomen zu unterscheiden. „Indem wir diese Algorithmen maschinellen Lernens mit unseren umfangreichen Whole-Genome-Sequencing-Daten über Tumor-DNA im Blut füttern, wird die Analyse hochsensitiv. Sie übertrifft in vielen Fällen herkömmliche genetische Analysen“, sagt Tomazou.

Auf die Frage nach möglichen Anwendungen erklärt die Forscherin: „Unser Ansatz funktioniert gut, wir sind sehr begeistert. Allerdings muss er noch weiter validiert werden, bevor er routinemäßig in der klinischen Diagnostik eingesetzt werden kann.“ Den Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern zufolge könnte ihr Ansatz zur minimal-invasiven Diagnose, aber auch als prognostischer Marker eingesetzt werden, der überwacht, welche Patientin bzw. welcher Patient auf eine Therapie anspricht. Darüber hinaus könnte er als Vorhersage-Marker während der neoadjuvanten Therapie, also der Therapie vor einer Operation, dienen und eine Dosisanpassung je nach Ansprechen auf die Behandlung ermöglichen. „Denn derzeit erhalten die meisten Kinder bzw. Jugendlichen mit Ewing-Sarkomen eine sehr hoch dosierte Chemotherapie, obwohl einige Patientinnen und Patienten bereits mit einer weniger starken Therapie geheilt werden könnten. Letztere würde ihr Risiko verringern, später an anderen Krebsarten zu erkranken. Daher besteht ein dringender medizinischer Bedarf an adaptiven klinischen Studien, die eine maßgeschneiderte Behandlung von Knochentumoren bei Kindern näherrücken lassen.“

Internationale Forschungskollaboration

Diese Studie unter der Leitung der St. Anna Kinderkrebsforschung in Zusammenarbeit mit dem CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin, dem Ludwig Boltzmann Institut für seltene und undiagnostizierte Erkrankungen und der Medizinischen Universität Wien war dank einer engen Zusammenarbeit mit Instituten in Österreich, Deutschland, Norwegen und Frankreich möglich.

Über Epigenetik

Epigenetik ist ein Bindeglied zwischen Umwelt und Genetik. Sie ist mitverantwortlich für die Genregulation, das heißt, wann welche Gene aktiv sind und wann sie wieder stummgeschaltet werden. Epigenetische Mechanismen führen zu einer Änderung der Genfunktion, die nicht auf Veränderungen der DNA-Sequenz – zum Beispiel durch Mutation – beruhen, aber dennoch an Tochterzellen weitergegeben werden. Da kindliche Tumore oft nur wenige genetische Veränderungen aufweisen, sind ihre epigenetischen Muster ein vielversprechender Ansatzpunkt für die nicht-invasive Diagnostik mittels Liquid Biopsy.

Publikation:

Multimodal analysis of cell-free DNA whole genome sequencing for pediatric cancers with low mutational burden

Peter Peneder*, Adrian M Stütz*, Didier Surdez, Manuela Krumbholz, Sabine Semper, Mathieu Chicard, Nathan C Sheffield, Gaelle Pierron, Eve Lapouble, Marcus Tötzl, Bekir Erguner, Daniele Barreca, Andre F Rendeiro, Abbas Agaimy, Heidrun Boztug, Gernot Engstler, Michael Dworzak, Marie Bernkopf, Sabine Taschner-Mandl, Inge M Ambros, Ola Myklebost, Perrine Marec-Bérard, Susan Ann Burchill, Bernadette Brennan, Sandra J Strauss, Jeremy Whelan, Gudrun Schleiermacher, Christiane Schaefer, Uta Dirksen, Caroline Hutter, Kjetil Boye, Peter F Ambros, Olivier Delattre, Markus Metzler, Christoph Bock[#], Eleni M Tomazou[#]

*Shared first authors

[#]Corresponding authors

Nature Communications, May 28 2021. [Doi: 10.1038/s41467-021-23445-w](https://doi.org/10.1038/s41467-021-23445-w).

Förderung:

Diese Studie erhielt eine Förderung durch den Jubiläumsfonds der Österreichischen Nationalbank (OeNB), eine wohltätige Spende der Kapsch Gruppe sowie eine Förderung des österreichischen Wissenschaftsfonds (FWF).

Über die St. Anna Kinderkrebsforschung

Die St. Anna Kinderkrebsforschung (St. Anna Children's Cancer Research Institute, CCRI) ist eine internationale und interdisziplinäre Forschungseinrichtung, die das Ziel verfolgt, durch innovative Forschung diagnostische, prognostische und therapeutische Strategien für die Behandlung von an Krebs erkrankten Kindern und Jugendlichen weiterzuentwickeln und zu verbessern. Unter Einbeziehung der spezifischen Besonderheiten kindlicher Tumorerkrankungen arbeiten engagierte Forschungsgruppen auf den Gebieten Tumorgenomik und -epigenomik, Immunologie, Molekularbiologie, Zellbiologie, Bioinformatik und klinische Forschung gemeinsam daran, neueste wissenschaftlich-experimentelle Erkenntnisse mit den klinischen Bedürfnissen der Ärztinnen und Ärzte in Einklang zu bringen und das Wohlergehen der jungen Patientinnen und Patienten nachhaltig zu verbessern. www.ccri.at www.kinderkrebsforschung.at

Über das CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften

Das CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften ist eine internationale, unabhängige und interdisziplinäre Forschungseinrichtung für molekulare Medizin unter wissenschaftlicher Leitung von Giulio Superti-Furga. Das CeMM orientiert sich an den medizinischen Erfordernissen und integriert Grundlagenforschung sowie klinische Expertise um innovative diagnostische und therapeutische Ansätze für eine Präzisionsmedizin zu entwickeln. Die Forschungsschwerpunkte sind Krebs, Entzündungen, Stoffwechsel- und Immunstörungen sowie seltene Erkrankungen. Das Forschungsgebäude des Institutes befindet sich am Campus der Medizinischen Universität und des Allgemeinen Krankenhauses Wien. Weitere Informationen: www.cemm.at

Über die Medizinische Universität Wien

Die Medizinische Universität Wien (MedUni Wien) ist eine der traditionsreichsten medizinischen Ausbildungs- und Forschungsstätten Europas. Mit rund 8.000 Studierenden ist sie heute die größte medizinische Ausbildungsstätte im deutschsprachigen Raum. Mit 5.500 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, 30 Universitätskliniken und zwei klinischen Instituten, 12 medizintheoretischen Zentren und zahlreichen hochspezialisierten Laboratorien zählt sie auch zu den bedeutendsten Spitzenforschungsinstitutionen Europas im biomedizinischen Bereich. Weitere Informationen: www.meduniwien.ac.at

Über das Ludwig Boltzmann Institute for Rare and Undiagnosed Diseases

Das Ludwig Boltzmann Institute for Rare and Undiagnosed Diseases (LBI-RUD) wurde von der Ludwig Boltzmann Gesellschaft im April 2016 in Zusammenarbeit mit dem CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, der Medizinischen Universität Wien und der St. Anna Kinderkrebsforschung gegründet. Die drei Partnerinstitutionen stellen gemeinsam mit dem CeRUD die wichtigsten Kooperationspartner des LBI-RUD dar, dessen Forschungsschwerpunkt auf der Entschlüsselung von seltenen Erkrankungen des Immunsystems, der Blutbildung, und des Nervensystems liegt – diese Arbeiten bilden nicht nur die Basis für die Entwicklung von personalisierten Therapieansätzen für die unmittelbar Betroffenen, sondern liefern darüber hinaus einzigartige und neue Einblicke in die Humanbiologie. Das Ziel des LBI-RUD ist es, unter Einbeziehung der Expertise seiner Partnerorganisationen ein koordiniertes Forschungsprogramm zu etablieren, das neben den wissenschaftlichen auch gesellschaftliche, ethische und ökonomische Gesichtspunkte seltener Erkrankungen einbezieht und berücksichtigt. Weitere Informationen: www.rarediseases.at