

Forschende von MHH und NCI entdecken Ursache von Rhabdomyosarkomen

Bisher erste Studie zur Untersuchung des Krebsrisikos bei Mosaik-RASopathien aufgrund von krankheitsauslösenden Varianten in den Genen HRAS oder KRAS zeigt, wie wichtig eine engmaschige Krebsfrüherkennung ist.

Erbliche Veränderungen in Genen sind oftmals die Ursache seltener Erkrankungen. So verursachen zum Beispiel krankheitsauslösende Genvarianten (PVs) im HRAS-Gen das Costello-Syndrom und PVs im KRAS-Gen das Noonan-Syndrom sowie das kardio-fazio-kutane Syndrom. Entstehen derartige PVs erst während der Embryonalentwicklung im Mutterleib, kommt es bei den Betroffenen zu einer Mosaikerkrankung, bei der sowohl veränderte als auch gesunde Zellen vorhanden sind. Forschende der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) sowie des National Cancer Institute (NCI) in den USA haben in diesem Kontext erstmalig das Krebsrisiko innerhalb einer speziellen Gruppe von jungen Patientinnen und Patienten analysiert. Die Ergebnisse machen deutlich, wie wichtig eine engmaschige Krebsüberwachung ist, denn Krebs wurde bereits im Alter von nur 20 Jahren bei 20 Prozent der Betroffenen diagnostiziert. Betrachtet man ausschließlich das sogenannte Rhabdomyosarkom, war das Risiko einer Erkrankung im Vergleich zur Gesamtbevölkerung sogar um das Achthundertfache erhöht.

Spezielle Hochrisikogruppe

„Wir konnten insgesamt 69 Fälle in die Untersuchung einbeziehen. Hierbei haben wir zwölf Krebserkrankungen vorwiegend bei Kleinkindern beobachtet“, erklärt Professor Dr. Christian Kratz, Direktor der Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie der MHH und Initiator der Studie. Das Team um Professor Kratz hat ausschließlich Patientinnen und Patienten mit Mehrlinien Mosaik-RASopathien in die Studie einbezogen. Unter RASopathien versteht man eine Gruppe von Entwicklungsstörungen, die auf eine Fehlregulation in Genen des RAS-MAPK-Signalwegs beruhen. Analysiert wurden PVs im HRAS-Gen oder KRAS-Gen.

„Eine Besonderheit bei Mosaik RASopathien liegt darin, dass es sich um Erkrankungen handelt, die erst während der Embryonalentwicklung im Embryo entstehen. PVs können jederzeit während einer Schwangerschaft auftreten. Man spricht dann von einem Mosaik, da nicht alle Zellen die Veränderung tragen“, erklärt Gina Ney, Forscherin am NCI in den USA. Bei früh während der Embryonalentwicklung aufgetretenen PVs sind verschiedene Gewebe von der Mosaik-RASopathie betroffen. Sie werden in der Studie Mehrlinien Mosaik-RASopathien genannt.

Genetische Veränderungen als treibende Kraft für Krebs

Das Spektrum der PVs, die typischerweise bei Mosaik-RASopathien gefunden werden, überschneidet sich mit dem Spektrum der Genmutationen, die bei Krebserkrankungen auftreten. Rhabdomyosarkome wurden bei sieben Patientinnen und Patienten diagnostiziert. Die Betroffenen waren zwischen ein und 48 Monate alt, bei einem Fall wurde ein zweites Rhabdomyosarkom im Alter von zwölf Jahren festgestellt. „Bemerkenswert ist, dass alle sieben Rhabdomyosarkome in der urogenitalen Region auftraten. Das ist eine wichtige Erkenntnis, die besonders für die klinische Betreuung der Betroffenen relevant ist“, sagt Jonas Windrich, Medizinstudent an der MHH, der als

Ko-Erstautor an der Studie beteiligt war. Weiterhin wurden drei Fälle von Hautkrebs, ein Wilmstumor sowie ein Fall mit Blasenkrebs beobachtet.

Engmaschige Krebsüberwachung erforderlich

Das höchste Krebsrisiko wurde in den ersten Lebensjahren beobachtet. „Insbesondere bei Kleinkindern besteht die Notwendigkeit einer rigorosen Rhabdomyosarkom-Früherkennung. Bei Erwachsenen mit dieser Hochrisikokrankheit ist eine regelmäßige Hautkrebsfrüherkennung erforderlich“, betont Stewart, Forscher am NCI in den USA.

Originalpublikation:

<https://aacrjournals.org/clincancerres/article/doi/10.1158/1078-0432.CCR-24-1928...>