

Genetische Veränderung in Hirntumoren: Von langsam wachsend zu schwer behandelbar

Astrozytome und Oligodendrogliome gehören zu den häufigsten Hirntumoren bei Erwachsenen unter 50 Jahren. Obwohl die beiden Tumorarten sich in vielen Merkmalen ähneln, können sie sich im weiteren Verlauf der Erkrankung sehr unterschiedlich entwickeln und auf Behandlungen verschieden reagieren. Das hat ein Forschungsteam der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen, der Yale School of Medicine in Connecticut (USA) sowie dem internationalen GLASS-Konsortium nun in Nature gezeigt. Die Forschenden haben Tumorproben von 183 Patient:innen mit IDH-mutierten Gliomen analysiert.

Eine große Besonderheit stellte dar, dass die Tumorproben nicht nur zum Zeitpunkt der Diagnose, sondern zu verschiedenen Zeitpunkten der Erkrankung entnommen wurden, unter anderem bei späteren Rückfällen. So konnten die Forschenden nachvollziehen, welche genetischen Veränderungen im Verlauf der Erkrankung neu hinzukamen.

Der Tumor bleibt nicht derselbe

Gliome sind genetisch nicht unveränderlich. Während der Tumor wächst und behandelt wird, können sich bestimmte Zellgruppen durchsetzen, die besser mit den jeweiligen Bedingungen und insbesondere dem therapeutischen Druck zurechtkommen. Dadurch kann ein Tumor im Laufe der Zeit schwerer behandelbar werden. Dabei zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen Astrozytomen und Oligodendrogliomen.

Unterschiedliche Muster bei Oligodendrogliomen und Astrozytomen

Bei Oligodendrogliomen traten bei wiederkehrenden Tumoren unter anderem neu erworbene Veränderungen in den Genen PI3K und NOTCH1 auf. Diese Veränderungen gingen mit einem aggressiveren Tumorverhalten einher.

Bei Astrozytomen zeigte sich dagegen ein anderes Muster. Hier wurden bei Rückfällen unter anderem zusätzliche Vervielfältigungen bestimmter Onkogene (u.a. PDGFRA, CDK4, CDK6) sowie der Verlust wichtiger Zellkontroll-Gene (u.a. CDKN2A), sogenannte Kopienzahlvariationen, beobachtet.

Behandlung hinterlässt Spuren im Erbgut

Die Forschenden konnten außerdem genetische Spuren identifizieren, die als Reaktion auf die Krebsbehandlung gewertet werden können. So war eine Behandlung mit dem Chemotherapeutikum Temozolomid bei beiden Tumorarten mit bestimmten charakteristischen Veränderungen im Erbgut, sogenannten Mutationssignaturen, verbunden. Auch eine Strahlentherapie hinterließ eine erkennbare genetische Signatur, insbesondere bei Astrozytomen.

Wissen über Therapieresistenz als Ansatzpunkt für neue Therapien nutzen

„Unsere Ergebnisse machen deutlich, dass ein Rückfall nicht einfach eine unveränderte Wiederholung des ursprünglichen Tumors ist“, so geteilter Erstautor Dr. Dr. Emre Kocakavuk,

Emmy Noether Arbeitsgruppenleiter an der Medizinischen Fakultät. „Die Gliome entwickeln sich im Laufe der Erkrankung genetisch weiter, dabei können sich therapieresistente Zellgruppen durchsetzen und die Behandlung eines Rückfalls erschweren.“

Die Ergebnisse helfen dabei, besser zu verstehen, warum manche Gliome trotz Behandlung zurückkehren und dann nur schwer zu behandeln sind. Sie liefern zudem Ansatzpunkte für die Entwicklung von Therapien, die stärker auf die jeweilige biologische Entwicklung eines Tumors zugeschnitten sind.

Originalpublikation:

Divergent genomic evolution in astrocytomas and oligodendrogliomas

<https://www.nature.com/articles/s41586-026-11150-x>