

## Krebs-Erbgut im Blut: ein Frühwarnsystem für zurückkehrende Tumoren bei Kindern

**Neuroblastome entlassen DNA-Fragmente ins Blut und den Liquor der Patientinnen und Patienten. Diese Erbgutschnipsel können einen möglichen Krankheitsrückfall frühzeitig anzeigen. Außerdem geben sie Hinweise auf Veränderungen in bestimmten krebstreibenden Genen. Das haben Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler vom Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partnerstandort an der Charité Berlin, mit Hilfe modernster molekularbiologischer Verfahren herausgefunden. Sie gehen davon aus, dass sich dieses Prinzip als schonendes Verfahren zur Früherkennung zurückkehrender Tumoren in der klinischen Praxis einsetzen lässt.**

**Im DKTK verbindet sich das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg als Kernzentrum langfristig mit onkologisch besonders ausgewiesenen universitären Partnerstandorten in Deutschland.**

Neuroblastome sind bösartige Tumoren, die vorwiegend bei Säuglingen und Kleinkindern auftreten. Sie entstehen aus Zellen des embryonalen Nervensystems und bilden sich meist an der Wirbelsäule oder der Nebenniere. Die Erkrankung verläuft sehr unterschiedlich. Etwa die Hälfte der Neuroblastome sind besonders aggressiv und können nach einer Therapie wieder auftreten. Dann sind die Überlebensaussichten der Patienten sehr gering.

Ausgelöst wird das erneute Wachsen durch eine geringe Anzahl von Tumorzellen, die die Therapie überleben. Diese so genannte minimale Resterkrankung frühzeitig zu erkennen – möglichst noch bevor sie zu Rückfällen führen kann – kann die weitere Prognose der betroffenen Kinder verbessern. Voraussetzung dafür ist eine kontinuierliche Überwachung mithilfe schonender Diagnostikmethoden, denn mehrere chirurgische Eingriffe zur Gewebeentnahme in Serie wäre für die Betroffenen viel zu belastend. „Eine vielversprechende Alternative zur Gewebeanalyse bilden so genannte Flüssigbiopsien, auch unter dem englischen Begriff Liquid Biopsy bekannt, die minimalinvasiv, also beispielsweise durch eine Blut- oder Liquorprobe der Patienten, gewonnen werden“, erklärt Kinderärztin Hedwig Deubzer vom DKTK-Partnerstandort an der Berliner Charité. Mit ihrem Team forscht sie an solchen Verfahren.

Bereits zuvor war es Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern mit Hilfe molekularbiologischer Techniken gelungen, bei Kindern mit Neuroblastomen zellfreie Erbgutschnipsel aus Tumorzellen, so genannte ctDNA, im Blut und im Liquor nachzuweisen. Das DKTK-Team untersuchte nun, ob sich ctDNA aus Flüssigbiopsien als diagnostische Marker eignen könnte, um den Krankheitsverlauf zu verfolgen – mit Erfolg. Es konnte zeigen, dass sich zellfreie Tumor-DNA in Flüssigbiopsien von Hochrisiko-Neuroblastompatienten gut und frühzeitig nachweisen lässt. „Wir identifizierten sogar zwei Patientinnen, bei denen es bis dahin keine Anzeichen eines Krankheitsfortschrittes gab“, sagte Deubzer. „Wir gehen davon aus, dass sich die Flüssigbiopsie aufgrund seiner Sensitivität und der Tatsache, dass sich Probenmaterial einfach gewinnen lässt, sehr gut für die klinische Routine eignet.“

Die Wissenschaftler konnten außerdem zeigen, dass sich ctDNA-Schnipsel nicht nur als Frühwarnsystem für das Zurückkehren eines Neuroblastoms nach der Therapie eignen. Sie geben

auch Aufschluss über molekulare Veränderungen in der Tumor-DNA, die im Zeitverlauf entstehen und die therapierelevant sein können. Solche dynamischen Veränderungen fanden die Forscher auch im Bereich zweier bekannter Krebstreiber-Gene: dem MYCN-Gen und dem ALK-Gen. „Insbesondere das ALK-Gen stellt auch einen Angriffspunkt für eine zielgerichtete Krebstherapie mit einem ALK-Inhibitor dar“, so Deubzer. „Der frühe Nachweis von Veränderungen in diesem Gen bedeutet für einige Patientinnen und Patienten deshalb auch eine neue Option für die Folgebehandlung.“

Marco Lodrini, Josefine Graef, Theresa M. Thole-Kliesch, Kathy Astrahantseff, Annika Sprüssel, Maddalena Grimaldi, Constantin Peitz, Rasmus B. Linke, Jan F. Hollander, Erwin Lankes, Annette Künkele, Lena Oevermann, Georg Schwabe, Joerg Fuchs, Annabell Szymansky, Johannes H. Schulte, Patrick Hundsdorfer, Cornelia Eckert, Holger Amthauer, Angelika Eggert, Hedwig E. Deubzer  
Clin Cancer Res 2022, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-3716>

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist mit mehr als 3.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland. Über 1.300 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erforschen im DKFZ, wie Krebs entsteht, erfassen Krebsrisikofaktoren und suchen nach neuen Strategien, die verhindern, dass Menschen an Krebs erkranken. Sie entwickeln neue Methoden, mit denen Tumoren präziser diagnostiziert und Krebspatienten erfolgreicher behandelt werden können. Beim Krebsinformationsdienst (KID) des DKFZ erhalten Betroffene, interessierte Bürger und Fachkreise individuelle Antworten auf alle Fragen zum Thema Krebs. Gemeinsam mit Partnern aus den Universitätskliniken betreibt das DKFZ das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) an den Standorten Heidelberg und Dresden, in Heidelberg außerdem das Hopp-Kindertumorzentrum KiTZ. Im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), einem der sechs Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung, unterhält das DKFZ Translationszentren an sieben universitären Partnerstandorten. Die Verbindung von exzellenter Hochschulmedizin mit der hochkarätigen Forschung eines Helmholtz-Zentrums an den NCT- und den DKTK-Standorten ist ein wichtiger Beitrag, um vielversprechende Ansätze aus der Krebsforschung in die Klinik zu übertragen und so die Chancen von Krebspatienten zu verbessern. Das DKFZ wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren.