

Molekulare Signatur für aggressives Wachstum von Kopf-Hals-Tumoren entdeckt

Forschende der Medizinischen Fakultät Heidelberg der Universität Heidelberg und der Technischen Universität München haben die genetische Aktivität „knospender“ Karzinome des Kopf-Hals-Bereichs untersucht. In den „Knospen“ - sich vom Tumor ablösende Zellverbände, die mit einer ungünstigen Prognose einhergehen - fanden sie ein charakteristisches Muster der Genaktivität. Diese Marker-Signatur gibt Einblicke in die Biologie dieser Tumoren, könnte zukünftig die diagnostische Einordnung erleichtern und liefert erste Hinweise auf mögliche Behandlungsstrategien. Die Ergebnisse sind aktuell im Fachjournal „Genome Medicine“ erschienen.

Sogenannten Tumorknospen sind Zellverbände von bis zu vier Zellen, die sich vom restlichen Tumorgewebe bei Karzinomen des Kopf-Hals-Bereichs ablösen. Ihr Vorhandensein ist Anzeichen für einen ungünstigen Verlauf der Erkrankung. Wie genau diese Tumorzellen „ticken“ haben Forschungsteams der Medizinischen Fakultät Heidelberg der Universität Heidelberg und der Technischen Universität München erstmals mithilfe einer räumlichen Analyse der genetischen Aktivität, der sogenannten Transkriptomanalyse, genauer unter die Lupe genommen. Sie untersuchten mit speziellen Techniken an Gewebeschnitten von Kopf-Hals-Tumoren und mit besonderem Fokus auf den Tumorknospen, wo welche Gene aktiv waren. Dabei entdeckten sie eine charakteristische Signatur von 28 Genen, in deren Aktivität sich die Knospen vom umliegenden Tumorgewebe und gesundem Gewebe unterschieden. Diese charakteristische Genaktivität gibt erstmals Hinweise auf die speziellen Eigenschaften dieser Krebszellen und deckte zudem Angriffspunkte für bestehende therapeutische Wirkstoffe auf.

Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereich gehören mit etwa 18.000 jährlichen Neuerkrankungen zu den zehn häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland. Sie können an den Lippen, in der Mundhöhle und an der Zunge, im Rachen und tieferen Bereichen des Halses vorkommen. Bekannte Risikofaktoren sind Infektionen mit Humanen Papillomviren (HPV), Rauchen, Alkoholkonsum oder langjähriger Umgang mit Schadstoffen wie chrom- und nickelhaltigen Farben und Lacken. Die Prognose unterscheidet sich je nach Ort und Stadium des Tumors und ist trotz multimodaler Behandlungsstrategien häufig ungünstig. Etwa jeder zweite Betroffene überlebt die ersten fünf Jahre nach der Diagnose nicht. „Das große Problem bei diesen Karzinomen der Mund- und Rachenschleimhaut ist, dass es aktuell außer dem HPV-Status keinen Biomarker in der klinischen Praxis gibt, anhand dessen sich der Krankheitsverlauf zuverlässig abschätzen und die Therapie anpassen lässt“, sagt Prof. Dr. Jan Budczies, korrespondierender Autor und Arbeitsgruppenleiter am Pathologischen Institut des Universitätsklinikums Heidelberg.

Ablösung kleiner Zellcluster erhöht das Risiko für Metastasenbildung

Ein wichtiges Indiz für die Aggressivität der Erkrankung sind die sogenannten Tumorknospen: Dabei handelt es sich um mikroskopisch kleine Cluster von ein bis vier Tumorzellen, die sich vom Haupttumor abgrenzen und -lösen. Vorarbeiten des Heidelberger und Münchner Teams sowie anderer Arbeitsgruppen haben gezeigt, dass die Knospung mit aggressivem Tumorwachstum, Metastasenbildung und ungünstiger Prognose bei Kopf-Hals-Tumoren verknüpft ist. Welche molekularen Prozesse die Tumorknospen so gefährlich machen, ist bislang noch nicht verstanden.

„Die Schwierigkeit einer molekularen Charakterisierung dieser Tumorknospen liegt darin, dass Kopf-Hals-Tumoren insgesamt aus einer Vielzahl molekular sehr heterogener Zellen bestehen. Bisher war es nicht möglich, aus diesem Chaos das molekulare Profil der Tumorknospen herauszufiltern“, beschreibt Prof. Budczies. In dem von der Deutschen Krebshilfe geförderten und in Kooperation mit Kolleginnen und Kollegen der TU München durchgeführten Projekt griff das Team auf eine neue Methode der räumlich aufgelösten Transkriptom-Analyse zurück: Mit dieser Technik werden in markierten Arealen eines Gewebeschnitts sämtliche Moleküle der sogenannten Boten-RNA erfasst. Dabei handelt es sich um kurze Kopien von Abschnitten der Erbinformation im Zellkern, die Informationen zur Herstellung benötigter Proteine kodieren. Sie spiegeln die molekularen Prozesse wider, die in den Zellen zum Zeitpunkt der Entnahme abliefen, und geben Aufschluss über die Eigenschaften der Tumorzellen. Die Forschenden markierten an digitalisierten Gewebeschnitten aus HPV-negativen Tumoren zum einen die Tumorknospen und zum anderen den Haupttumor, von dem sich diese ablösen. „Die verwendete Technik erlaubte es, die RNA präzise aus den ausgewählten Tumorarealen zu analysieren und so erstmals die verschiedenen Zelltypen anhand des Transkriptoms zu unterscheiden“ sagt Iordanis Ourailidis, Doktorand und Erstautor des Artikels.

Erstmals molekulare Unterscheidung zwischen Knospen und Tumormasse

Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler leiteten aus den Ergebnissen eine charakteristische Knospungs-Signatur bestehend aus 28 Genen ab. Bei Tests an externen Transkriptom-Datensätzen von Kopf-Hals-Tumoren ließen sich mithilfe der Signatur zuverlässig knospende von nicht knospenden Tumoren unterscheiden sowie auf die Überlebenszeit der Patientinnen und Patienten schließen. Mehr noch: Beim Vergleich mit Datensätzen von kultivierten Zelllinien aus Plattenepithelkarzinomen, an denen Wirkstoffstudien durchgeführt und die Ergebnisse zur Verfügung gestellt worden waren, wurde das Team fündig: Tumorzellen, bei denen ebenfalls die charakteristischen 28 Gene aktiv waren, reagierten auf bestimmte Medikamente, sogenannte MEK-Inhibitoren. Eigene Experimente des Teams bestätigten die Wirkung auf knospende Zellen aus Kopf-Hals-Tumoren.

„Unsere Studie trägt zu einem besseren Verständnis der molekularen Mechanismen der aggressiven Kopf-Hals-Tumoren bei. Zudem haben wir mit den MEK-Inhibitoren einen möglichen Ansatzpunkt für die Entwicklung neuer Therapien gefunden“, so Prof. Budczies. Die Studie wurde federführend von Iordanis Ourailidis und Professor Dr. Jan Budczies in Zusammenarbeit mit den Teams um Professorin Dr. Melanie Boxberg und Privatdozent Dr. Fabian Stögbauer von der Technischen Universität München am Pathologischen Institut des Universitätsklinikums Heidelberg durchgeführt.

Literatur

Ourailidis, I., Ball, M., Vogel, V. et al. Spatial transcriptomics reveals a molecular tumor budding signature in head and neck cancer. *Genome Med* 18, 43 (2026). <https://doi.org/10.1186/s13073-026-01612-2>