

Neues Bioinformatik-Programm verbessert die molekulare Diagnostik der akuten lymphoblastischen Leukämie

Die in Kiel entwickelte Software analysiert das genetische Profil einer Knochenmarkprobe und ordnet diese einer molekularen Untergruppe zu.

Die akute lymphoblastische Leukämie (ALL) ist eine Krebserkrankung, die sich aus unreifen Vorstufen von Blutzellen (Lymphozyten) entwickelt. Die sehr heterogene Erkrankung lässt sich anhand genetischer, immunologischer und äußerer Zellmerkmale in verschiedene Untergruppen einteilen. Für die häufigste Form der ALL – die BCP-ALL, die sich aus Vorstufen der B-Lymphozyten ableitet, sind bis zu 26 molekulare Subtypen bekannt. „Welcher Subtyp im Einzelfall vorliegt, lässt sich am besten anhand der Transkriptom-Sequenzierung (RNA-Seq) einer Knochenmarkprobe von Erkrankten erkennen, da nur diese Methode die Gesamtheit aller Subtypen erfasst“, erklärt Dr. Lorenz Bastian von der Klinischen Forschungsgruppe CATCH ALL der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU) und dem Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel. Diese komplexe molekularbiologische Untersuchung zeigt, welche Gene exprimiert sind. Das resultierende Genexpressionsprofil ermöglicht die Zuordnung eines individuellen Krankheitsfalls in eine Subgruppe. Um diese Zuordnung zu erleichtern und zu objektivieren, haben Forschende unter Leitung von Professorin Claudia Baldus, Dr. Thomas Beder und Dr. Lorenz Bastian, ein neues Bioinformatik-Programm entwickelt und kürzlich in dem renommierten Fachjournal Hemasphere veröffentlicht.

Präzise Subgruppen-Zuordnung durch maschinelles Lernen

Das Programm beruht auf maschinellem Lernen, einem Teilbereich der künstlichen Intelligenz. Dabei werden Algorithmen darauf trainiert, Muster und Korrelationen in großen Datensätzen zu finden und auf dieser Basis unbekannte Proben anhand dieser Muster einer Untergruppe zuzuordnen. Je mehr Daten sie zur Verfügung haben, desto genauer werden die Anwendungen. „Unser Klassifikator ALLCatchR wurde auf dem weltweit größten Datensatz von Genexpressionsprofilen der Erkrankung trainiert. Wir ermöglichen damit eine systematische und reproduzierbare Klassifikation der BCP-ALL-Subtypen“, betont Bastian. Die Einteilung in molekulare Subtypen ist vor allem aus wissenschaftlichen Gründen wertvoll. „Gerade wenn es darum geht, Studienergebnisse und Therapieansprechen zu vergleichen, ist es sinnvoll eine international einheitliche Klassifikation als Basis zu haben.“ Darüber hinaus kann der molekulare Subtyp auch relevant für die Prognose oder die Wahl der Therapie sein. So sind bestimmte Therapien für einzelne Untergruppen besonders erfolgversprechend.

Nähe zur gesunden B-Zell-Entwicklung gewährt Einblick in die Biologie der Erkrankung

„Der Klassifikator ist online frei verfügbar, kann von jeder Arbeitsgruppe für die eigenen Datensätze genutzt werden und hilft den internationalen Diagnostikstandard zu etablieren“, erklärt Dr. Thomas Beder, Bioinformatiker und Erstautor der Studie. Darüber hinaus wurde mit dem Bioinformatik-Tool auch noch der Ursprung der Krankheit in den Blick genommen. Zwar ist bekannt, dass die akute lymphoblastische Leukämie aus Vorläuferzellen der Blutbildung entsteht. Aber in welchem Stadium die Zellen die falsche Abzweigung nehmen und bösartig entarten, ist nicht genau geklärt. Daher flossen in die Referenzdatensätze, an denen die Software trainiert wurde, auch

Genexpressionsprofile von unterschiedlichen Reifungsstadien der B-Vorläuferzellen ein, die von gesunden Personen stammten. Bastian: „Wir konnten erstmals zeigen, dass unterschiedliche BCP-ALL Subtypen bestimmten B-Zell Entwicklungsstadien ähneln. Diese Muster spiegeln sich auch in der Aktivierung von gemeinsamen Signalwegen wider und könnten so die Voraussetzung für zielgerichtete Therapien sein.“

Klinische Forschungsgruppe „CATCH ALL“

Diese Studie ist ein weiteres Ergebnis der Klinischen Forschungsgruppe „CATCH ALL – Heilungsperspektive für alle Erwachsenen und Kinder mit Akuter Lymphoblastischer Leukämie (ALL)“. Die Forschungsgruppe an der Medizinischen Fakultät der CAU und dem UKSH wird seit Januar 2022 mit rund fünf Millionen Euro von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert. In enger Zusammenarbeit zwischen Forschungs- und Klinikteams wird daran gearbeitet, vielversprechende Therapieansätze in die klinische Praxis umzusetzen, um eine Verbesserung der Heilungschancen altersübergreifend für alle Patientinnen und Patienten erreichen. „Die neuen Erkenntnisse können dazu beitragen, die onkologische Präzisionsdiagnostik und Therapie der akuten lymphoblastischen Leukämie weiter zu verbessern“, erklärt Professorin Claudia Baldus, CATCH ALL-Sprecherin.

Weiterführende Informationen:

<https://www.catchall-kfo5010.com/>

Originalpublikation:

Beder T, Hansen B-T, Hartmann AM, Zimmermann J, Amelunxen E, Wolgast N, Walter W, Zaliova M, Antić Ž, Chouvarine P, Bartsch L, Barz MJ, Bultmann M, Horns J, Bendig S, Kässens J, Kaleta C, Cario G, Schrappe M, Neumann M, Gökbuget N, Bergmann AK, Trka J, Haferlach C, Brüggemann M, Baldus CD, Bastian L. The Gene Expression Classifier ALLCatchR Identifies B-cell Precursor ALL Subtypes and Underlying Developmental Trajectories Across Age. *HemaSphere*, 7(9), e939, September 2023. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000939