

## Präzise Diagnostik verbessert Behandlung von kindlicher Leukämie

### **Universitätsklinikum Würzburg übernimmt bundesweite genetische Referenzdiagnostik für Leukämien im Kindesalter**

Wenn bei Kindern eine akute lymphatische Leukämie (ALL) diagnostiziert wird, kommt es auf jedes Detail an. Am Universitätsklinikum Würzburg (UKW) werden künftig Proben aus ganz Deutschland genetisch analysiert, um die Erkrankung genauer zu klassifizieren. Die genetische Diagnostik stellt sicher, dass die jungen Patientinnen und Patienten entsprechend ihres individuellen Krankheitsprofils behandelt werden. Dadurch verbessern sich die Heilungschancen und Langzeitfolgen können drastisch reduziert werden. Neben der Routinediagnostik erforscht das von Prof. Dr. med. Anke Katharina Bergmann geleitete Institut für Klinische Genetik und Genommedizin auch neue Methoden, um Leukämien noch besser zu verstehen. Dabei kommen zunehmend KI-gestützte Verfahren zum Einsatz, die komplexe genetische Daten auswerten und so die Diagnostik und zukünftige Therapien verbessern sollen.

**Würzburg.** Die akute lymphatische Leukämie (auch akute lymphoblastische Leukämie genannt, kurz ALL) ist die häufigste Form von Krebs bei Kindern und Jugendlichen\*. Allein in Deutschland erkranken jedes Jahr etwa 600 Kinder und Jugendliche. Die gute Nachricht: In den letzten fünf Jahrzehnten wurden große Fortschritte in der Behandlung der ALL erzielt. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass die genetischen und biologischen Ursachen der Erkrankung besser verstanden werden. Für die Behandlung ist es daher entscheidend, die Erkrankung möglichst präzise zu klassifizieren.

Die akute lymphatische Leukämie ist keine einheitliche Erkrankung, sondern umfasst verschiedene Subtypen, die sich in ihrem biologischen Verhalten, ihrer Prognose und ihrer Therapie deutlich unterscheiden. Allen ALL-Formen ist eine unkontrollierte Vermehrung von bösartig veränderten Vorläuferzellen der weißen Blutkörperchen (Lymphozyten) gemein. Durch genetische Veränderungen verlieren diese Zellen ihre normale Reifungsfähigkeit und Funktion. Sie teilen sich weiter und verdrängen nach und nach die gesunde Blutbildung. Die Entartung kann auf verschiedenen Stufen der Zellentwicklung erfolgen und verschiedene Linien der Lymphozyten betreffen. Die sogenannten B-ALL-Formen beispielsweise gehen von Vorläuferzellen der B-Lymphozyten aus. Diese entwickeln sich im Knochenmark und sind für die Erkennung von Krankheitserregern und die Bildung von Antikörpern verantwortlich. T-ALL-Formen gehen von Vorstufen der T-Lymphozyten aus. Diese entwickeln sich in der Thymusdrüse und sind für die zelluläre Immunantwort wichtig.

### **UKW übernimmt genetische Referenzdiagnostik für ganz Deutschland**

Die genetische Referenzdiagnostik hilft dabei, genetische Untergruppen zu identifizieren und ermöglicht somit eine möglichst präzise Prognose, Risikoeinteilung und Therapieplanung. Diese wichtige Aufgabe übernimmt ab sofort das von Prof. Dr. Anke Katharina Bergmann geleitete Institut für Klinische Genetik und Genommedizin am Universitätsklinikum Würzburg ([UKW](#)). Das bedeutet: Nach der Erstdiagnose sendet die behandelnde kideronkologische Klinik Proben aus dem Knochenmark und/oder Blut an das Würzburger Referenzlabor. Das Team untersucht dort die

charakteristischen genetischen Veränderungen der Leukämiezellen, wie etwa Veränderungen der Chromosomen und der Kopienzahl sowie Genveränderungen und -fusionen. Die genetischen Ergebnisse werden anschließend an die behandelnden Zentren zurückgemeldet und dort mit weiteren klinischen und laborchemischen Befunden zusammengeführt. Die anderen Bausteine, wie die Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD, minimal residual disease) oder morphologische Bewertungen, erfolgen in anderen Referenzzentren.

Die Therapien der erkrankten Kinder werden zentral koordiniert und gesteuert. Dies erfolgt durch die Klinischen Zentren für die kindliche ALL an den Universitätskliniken Schleswig-Holstein (UKSH) und Hamburg-Eppendorf (UKE). Im [ALL-BFM Zentrum](#) in Kiel (Leitung Prof. Gunnar Cario und Prof. Martin Schrappe) und das ALL-Together-Zentrum (ehemals [CoALL](#)) ALLTogether Zentrum des UKE (Leitung Prof. Gabriele Escherich) erfolgt eine enge Abstimmung sowohl mit der genetischen Referenzdiagnostik am UKW als auch den behandelnden Kliniken. Beide Zentren sind federführend bei der Durchführung großer internationaler Therapiestudien zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen die an einer ALL erkrankt sind.

### **Therapien werden den individuellen Risiken angepasst und je nach genetischen Merkmalen stärker oder schwächer gewählt**

Eine risikobasierte Therapie ist im Kindesalter besonders wichtig. „Einerseits muss die Therapie sicher und wirksam genug sein, um die Erkrankung dauerhaft zu beherrschen. Andererseits sollen unnötig belastende Therapien und Langzeitfolgen vermieden werden“, sagt Anke K. Bergmann. „Potentielle Langzeitfolgen reichen von Konzentrationsstörungen über Störungen des Herz-Kreislaufsystems bis hin zu sekundären Krebserkrankungen. Gerade deshalb ist bei Kindern eine möglichst präzise Risikostratifizierung wichtig.“

Die Onkogenetik im Kindesalter ist ein wichtiger Schwerpunkt des Instituts für Klinische Genetik und Genommedizin. Mit der genetischen Diagnostik der kindlichen Leukämie, genetischen Analysen bei seltenen kindlichen Tumoren und der Fanconi-Diagnostik, bildet es deutschlandweit einen einzigartigen Schwerpunktbereich.

### **Wissenschaftliche Weiterentwicklung der genetischen Diagnostik**

Das Team um Anke Bergmann beschäftigt sich nicht nur mit der Routinediagnostik, sondern auch mit der Weiterentwicklung der genetischen Diagnostik und der Entschlüsselung von Krankheitsmechanismen. „Wir forschen, um genetische Veränderungen bei kindlicher ALL noch besser zu verstehen, neue diagnostisch relevante Muster zu erkennen und die Einordnung komplexer Befunde weiter zu verbessern. Dazu verwenden wir auch computer- und KI-gestützte Ansätze, die genetische und klinische Daten zusammenführen, um die Bewertung komplexer Varianten und Befundkonstellationen zu unterstützen“, erläutert Dr. Helia Pimentel Guterrez, Leiterin der Referenzgenetik. „Integrierte KI-Algorithmen ersetzen allerdings nicht die wissenschaftliche und fachärztliche Bewertung, sondern sollen sie strukturieren und ergänzen“, betont die Bioinformatikerin des Teams Dr. Jingyang Yu.

Die genetische Referenzdiagnostik der kindlichen ALL am UKW findet in Studienstrukturen der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie ([GPOH](#)) statt. Aus der engen Zusammenarbeit mit der GPOH und der Etablierung der Studiengruppen in Kiel und Hamburg sind bereits zahlreiche standardisierte Diagnose- und Therapieprotokolle für die kindliche ALL hervorgegangen. Bergmann zufolge können somit Kinder und Jugendliche mit ALL in vergleichbaren Studien- und Registerstrukturen erfasst, diagnostisch eingeordnet und behandelt werden. „Gerade bei einer seltenen Erkrankung schafft das eine hohe Vergleichbarkeit zwischen den Zentren und ermöglicht es uns, gemeinsam die Diagnostik, Risikostratifizierung und Behandlung über viele Jahre

schrittweise weiter zu verbessern.“

*\* Leukämien sind mit rund 30 Prozent die häufigste Krebserkrankung bei Kindern und Jugendlichen. Die häufigste Einzeldiagnose ist mit rund 22 Prozent die lymphatische Leukämie.*

Die Referenzdiagnostik ALL auf

UKW.de: <https://www.ukw.de/klinische-genetik-und-genommedizin/diagnostik/akute-lymphoblastische-leukaemie-all/>

Text: Kirstin Linkamp / Wissenschaftskommunikation