

Spezifische Veränderungen in Metastasen liefern der Metastasierungsforschung wichtige Erkenntnisse

Größte systematische Analyse der Genomlandschaft von Primärtumoren und Metastasen in Nature Communications publiziert

Metastasen sind Tochtergeschwülste eines Tumors. Sie entwickeln sich aus einzelnen bösartigen Krebszellen, die sich vom Primärtumor gelöst haben und über Blut- und Lymphbahnen an einen neuen Ort gewandert sind. Oft sind Metastasen die eigentliche Gefahr bei einer Krebserkrankung. Sie verbreiten den Krebs im Körper, sind oft aggressiver als der Primärtumor und reagieren oft nicht auf Therapien, die beim Primärtumor wirksam sind. Die Mehrheit aller Krebspatienten, die ihre Krankheit nicht überleben, sterben immer noch an späteren Metastasen.

Die Evolution von Metastasen, die Frage also, ob und wie Metastasen aus dem Primärtumor hervorgehen oder ob sie sich gar völlig unabhängig von dem Primärtumor entwickeln, ist Gegenstand lebhafter Diskussionen in der Fachwelt. Entsprechend stellen die Therapie und vor allem die Verhinderung des Entstehens von Metastasen nach wie vor eine der größten Herausforderungen der modernen Krebstherapie dar.

Metastasen verhalten sich nicht nur anders als die Primärtumoren, von denen sie abstammen, sie unterscheiden sich tatsächlich auch beispielsweise auf der Ebene der Erbsubstanz, DNA, was die Behandlung deutlich erschwert.

Eine im Fachjournal Nature Communications aktuell veröffentlichte Arbeit von Professor Dr. med. Heike Allgayer, PhD, stellvertretende Direktorin des Centrums für Biomedizin und Medizintechnologie Mannheim (CBTM, Experimentelle Chirurgie – Tumormetastasierung) an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, und einem von ihr koordinierten interdisziplinären Team, liefert nun neue Hypothesen zur Metastasen-Entwicklung. Die Erkenntnisse weisen auf neue Komponenten des Krankheitsverlaufs hin, die das Potenzial haben, zukünftige Therapieentscheidungen zu beeinflussen.

Bei der Arbeit handelt es sich um die bisher umfassendste Studie, die systematisch die Unterschiede der gesamten Genomlandschaft von Tumor- und metastatischen Läsionen beschreibt. Dazu wurden die gesamten Genome von Primärtumoren des Dickdarmkrebses, zugehörigen metastatischen Läsionen und von Normalproben sequenziert. Auf diese Weise konnten die Wissenschaftler spezifische DNA-Veränderungen von Primärtumoren und Metastasen sowie deren spezifische Unterschiede ermitteln und zum Teil klinisch relevante Mutationen und Mutations-Signaturen identifizieren und bewerten.

Die Wissenschaftler zeigen hier erstmals, dass Primärtumor und Metastase mit größter Wahrscheinlichkeit einen gemeinsamen Ursprungsklon haben, sich dann jedoch mit jeweils spezifischen Läsionen auf der Genomebene separieren. Die Genomlandschaften von Metastasen und Tumoren sind ähnlich, aber nicht identisch: Der Vergleich von Primärtumor und Metastasen offenbart, dass durchschnittlich 65 Prozent der somatischen Mutationen von einem gemeinsamen Vorläufer stammen, 15 Prozent der Mutationen sind im Durchschnitt spezifisch für den Tumor und im Mittel 19 Prozent spezifisch für die Metastase.

Auch über den letzten Schritt des Metastasierungsprozesses geben die Untersuchungen Aufschluss: Die Wissenschaftler fanden Hinweise auf bestimmte Veränderungen auf DNA-Ebene, die bei der sogenannten Kolonisierung des Zielorgans unterstützen, indem sie organspezifische Programme aktivieren.

Das als Adenom-Karzinom- oder Vogelstein-Sequenz bezeichnete Modell zur Tumorentstehung des kolorektalen Karzinoms sowie dessen Progression bestätigen die Ergebnisse der Studie prinzipiell. Zusätzlich zeigen sie aber bisher nicht beschriebene Veränderungen des Genoms auf, die zu einem besseren Verständnis der Evolution von Tumorprogression und Metastasierung beitragen.

In den letzten Jahren hat sich gerade im Hinblick auf die sogenannte „Personalisierte Medizin“, bei der neue molekulare Therapien gezielt auf die spezifischen Veränderungen des Primärtumors zugeschnitten werden, viel bewegt. Je nach Art des Tumors hat sich dadurch die Prognose vieler Patienten deutlich verbessern, die Entstehung von Metastasen jedoch häufig nicht verhindern lassen.

Die aktuelle Studie offenbart Veränderungen des metastatischen Klons, die allein mit der vollständigen Genomsequenzierung des Primärtumors nicht hätten erkannt werden können und die sowohl für die Erst-Therapie als auch die Personalisierte Therapie des kolorektalen Karzinoms relevant werden könnten.

Originalpublikation:

Whole genome sequencing puts forward hypotheses on metastasis evolution and therapy in colorectal cancer

Naveed Ishaque, Mohammed L. Abba, et al.

Nature Communications volume 9, Article number: 4782 (2018)

DOI:10.1038/s41467-018-07041-z