



Krebsforschung: DNA Analyse

Grazer ForscherInnen sagen Genaktivität des Tumors aus der Analyse von zirkulierender DNA im Blut voraus

Tumorforschung: Neue Möglichkeiten in der Analyse von zirkulierender Tumor-DNA

Blutuntersuchungen entwickeln sich zu einem wichtigen Instrument in der Diagnose und der Überwachung des Therapieverlaufs von KrebspatientInnen. Besonders vielversprechend sind neue Ansätze, die auf der Analyse von kleinen Fragmenten des Erbgutes aus Tumorzellen, die von diesen in den Blutkreislauf abgegeben werden können, beruhen. Das Erbgut von Tumorzellen unterscheidet sich von dem von normalen Zellen durch Veränderungen, auch Mutationen genannt, welche die funktionellen Einheiten, die sogenannten Gene, so beeinträchtigen können, dass sie ihre Aufgabe Eiweiße (Proteine) zu bilden, nicht mehr oder nur eingeschränkt ausführen. Bisher erlaubten die Analysen aus dem Blut nur Rückschlüsse über Mutationen im Tumorerbgut zu ziehen, nicht aber inwieweit dadurch auch die Funktion einzelner Gene verändert wird. WissenschaftlerInnen an der Med Uni Graz und der TU Graz ist es nun erstmals gelungen, durch eine Blutuntersuchung die Genexpression einzelner Gene im Tumorgewebe von Brustkrebspatientinnen vorherzusagen, was die diagnostischen Möglichkeiten deutlich erweitert und künftig für Therapieentscheidungen von KrebspatientInnen mit eingesetzt werden könnte. Die wissenschaftlichen Ergebnisse wurden kürzlich im renommierten Journal „Nature Genetics“ publiziert.

ctDNA: Winzige Bruchstücke des Tumorerbgutes im Visier der Wissenschaft

Die Analyse von Fragmenten des Tumorerbgutes im Blut, auch als zirkulierende Tumor-DNA (engl.: circulating tumor DNA; ctDNA) bezeichnet, entwickelt sich aktuell rasant zu einem wichtigen Werkzeug in der Diagnose und Überwachung von KrebspatientInnen. „Das kostengünstige Verfahren ist eine sehr gute Alternative zu aufwendigen und teils invasiven Untersuchungsverfahren in der Krebsdiagnostik bzw. in der Therapiekontrolle“, erklärt Peter Ulz, Institut für Humangenetik der Medizinischen Universität Graz und Erstautor der Studie. Der Hintergrund des Verfahrens ist, dass absterbende Tumorzellen winzige Erbgutbruchstücke in das Blut abgeben, aus denen sich Tumor-spezifische Mutationen ablesen lassen. „Dabei liefert die Blutuntersuchung Rückschlüsse auf das Erbgut des Tumors und dessen Entwicklung während der Therapie“, so Peter Ulz. Jedoch hat die Detektion von ctDNA auch Grenzen, da aktuell nur statische Veränderungen auf DNA-Ebene ablesbar sind, wie beispielsweise Punktmutationen oder Kopienzahlveränderungen. Wichtige dynamische Marker, wie die Expression einzelner Gene, konnten bis dato jedoch nicht analysiert werden.

Entdeckung: Erstmals Rückschlüsse über Genexpression in Tumorgeweben nachweisbar

Dieser Sachverhalt beschäftigte ein interdisziplinäres Team im Rahmen der interuniversitären Forschungsk Kooperation BioTechMed-Graz rund um das Institut für Humangenetik an der Med Uni Graz und das Institut für Molekulare Biotechnologie der Technischen Universität Graz.

Ausgangslage ist der Prozess der Transkription, der erste Schritt in der Genexpression, also dem Prozess, wie die genetische Information zum Ausdruck kommt bzw. sich der Genotyp ausprägt – z.B. gesundes Gewebe oder Tumorgewebe. Die im Blut zirkulierende DNA stammt hauptsächlich von Zellen, die einen programmierten Zelltod durchlaufen haben. Dabei wird die DNA von Enzymen gespalten und es entsteht ein typisches Fragmentmuster. Da bestimmte Proteine in definierten Abständen an die DNA gebunden sind (Nukleosomen), werden Bereiche, die an Proteine gebunden sind, nicht abgebaut. „Eine bestimmte Kontrollbereich Kontrollregion von aktiven Genen ist allerdings nicht durch solche Proteine vor dem Abbau geschützt und wird somit von DNA spaltenden Enzymen bevorzugt verdaut“, beschreibt Peter Ulz den Vorgang. Die Transkription von Genen hinterlässt somit immer eine Spur auf der DNA im peripheren Blut. „Durch die Sequenzierung aller Fragmente im peripheren Blut, kann nun auf Grund des Fehlens einzelner Fragmente auf eine Genexpression rückgeschlossen werden“, erklärt Peter Ulz.

In einem ersten Schritt haben die WissenschaftlerInnen gezeigt, dass im Blut zirkulierende DNA-Fragmente tatsächlich mit Nukleosomen assoziiert sind und dadurch vermehrt für die Sequenzierung zur Verfügung stehen. In einem weiteren Schritt ist es den ForscherInnen gelungen nachzuweisen, dass sich das Fragmentmuster in gesunden ProbandInnen zwischen aktiven und nicht-aktiven Genen unterscheidet. Unterstützt durch maschinelles Lernen konnten die WissenschaftlerInnen über das Fehlen dieser Fragmente Vorhersagen treffen, welches Gen aktiv exprimiert wird und welches nicht, wobei die Vorhersage gut mit experimentell ermittelten Werten übereinstimmt.

Dynamischer Marker in der Krebstherapie

Die von den ForscherInnen entwickelte Analyse wurde zur Untersuchung von Blutproben von Brustkrebspatientinnen herangezogen, um die Genexpression einzelner Gene in Regionen mit Kopienzahlerhöhungen vorherzusagen. „Durch den Vergleich mit experimentellen Daten aus der Genexpressionsanalyse von Primärtumorgewebe der Patientinnen konnten wir zeigen, dass unsere Analyse in der Lage ist, exprimierte von nicht-exprimierten Genen unterscheiden zu können“, fasst Peter Ulz zusammen. Dadurch könnte es in Zukunft auch in anderen Krebsarten möglich sein, zusätzlich zu statischen Informationen des Tumorgenoms auch funktionelle Informationen, wie etwa die Genexpression, aus Analysen der ctDNA abzuleiten. Dies könnte helfen, Änderungen im Tumorgenom, die im Laufe einer Krebserkrankung entstehen, besser und umfassender zu verfolgen um einen größeren Einblick in die Tumorbiologie zu bekommen. Welche Konsequenzen der Informationsgewinn auf die Behandlungsstrategien für unterschiedliche Krebserkrankungen haben könnte, lässt sich noch schwer abschätzen, die Hoffnung wäre allerdings, auf eine Veränderung im Tumor schneller und mit geeigneten, zielgerichteten Therapien reagieren zu können. Langfristig gesehen könnte dieser Ansatz somit die personalisierte Medizin weiter vorantreiben und den Nutzen der ctDNA Analysen weiter in den Vordergrund stellen.

Weitere Informationen:

Peter Ulz

Institut für Humangenetik

Medizinische Universität Graz

Tel.: +43 316 380 4116

peter.ulz(at)medunigraz.at

<http://dx.doi.org/10.1038/ng.3648>

Presse-Information

Tuesday, 30. August 2016