

## Gastkommentar

### Zur Woche der Pathologie

Die genetischen Ursachen der malignen Entartung sind heute zumindest in ihren Grundzügen bekannt. Diese Kenntnisse sind Voraussetzung dafür, dass in enger Kooperation zwischen Grundlagenforschung, klinisch theoretischen Instituten wie der Pathologie und der Industrie neue zielgerichtete Medikamente (targeting drugs) entwickelt werden konnten.

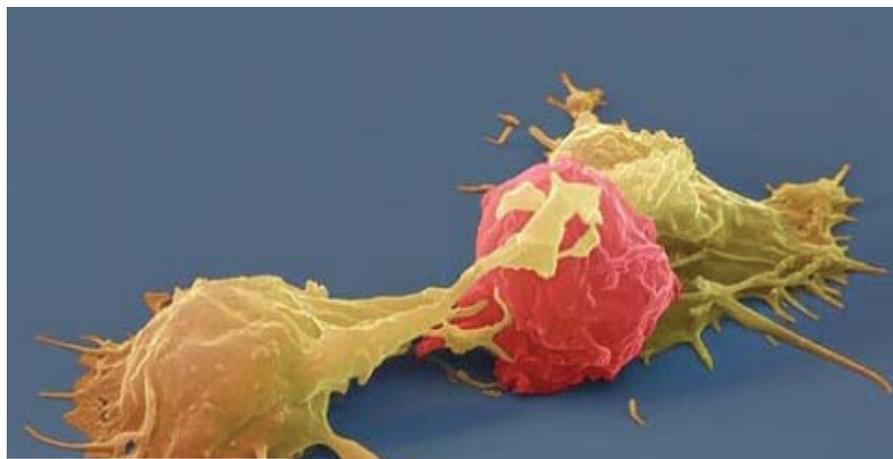
Eng verbunden mit deren Einführung ist stets die Entwicklung und Validierung prädiktiver Testverfahren, die die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens eines Tumors vorherbestimmen können. Damit werden u. a. unwirksame Therapien vermieden. Auf der Folgeseite berichten Pathologen über relevante Mutationen in bestimmten Genen, die der Entstehung malignen Wachstums und der Therapierbarkeit mit den neuen zielgerichteten Substanzen, z. B. Panitumumab, Cetuximab, Erlotinib oder Gefitinib, zuzuordnen sind. Die Ergebnisse stellen eine wichtige Entscheidungsgrundlage für den behandelnden Arzt und den betroffenen Patient dar.

Die sich abzeichnenden zukünftigen Entwicklungen sind in den nebenstehend zitierten Nature-Arbeiten skizziert. Dort wird zum ersten Mal versucht, das Ausmaß der genetischen Störung zu quantifizieren. In kodierenden Genomabschnitten hält sich die Anzahl der Mutationen in Grenzen; bezieht man aber auch die nicht-kodierenden DNA-Anteile in die Analyse mit ein, so geht ihre Zahl in die Zehntausende. Was davon sind sog. „driver mutations“, wo sind die „Trittbrettfahrer“ ohne klinische Relevanz? Die hochkomplexen Befunde sind heute noch nicht zu bewerten, zeigen aber die Richtung der Forschung der nächsten zehn Jahre an.

Auf der Woche der Pathologie, die vom 28.-30. Mai in Berlin stattfindet, werden viele solcher genetischen Veränderungen vorgestellt und unter klinischen Aspekten diskutiert. Wir laden alle Interessierten ein, an dieser Diskussion teilzunehmen.



Prof. Dr. Dr. Manfred Diétel  
Vorsitzender der Deutschen  
Gesellschaft für Pathologie e. V. DGP  
manfred.diétel@charite.de



### Das Krebsgenom

## Invasives Wachstum

**Molekularbiologen finden derzeit in Krebszellen zahllose Mutationen, deren klinische Relevanz noch nicht beurteilt werden kann. Es ist zu erwarten, dass die Zahl einschlägiger Publikationen dank der Fortschritte in der Ultrahochdurchsatz-Sequenzierung fast so rasch wächst wie der Krebs, den sie beschreiben.**

Bereits Ende 2008 wurde die erste komplette Sequenzierung des Genoms von Krebszellen einer Patientin mit akuter myeloischer Leukämie veröffentlicht.<sup>1)</sup> Obwohl die Forscher an der Washington University in St. Louis im US-Bundesstaat Missouri die kompletten Genome der malignen Zellen und gesunder Hautzellen der selben Personen sequenzierten, beschränkte sich ihre zunächst veröffentlichte Auswertung auf Veränderungen in katalogisierten Genen, die nur etwa 3% der gesamten Erbsubstanz ausmachen. Dort fanden sie acht neue Mutationen sowie zwei Veränderungen, die bereits bekannt waren. Um die Relevanz der einzelnen Mutationen einschätzen zu können, so die Autoren, würden allerdings noch viele weitere Genomanalysen bei Leukämiepatienten erforderlich sein.

Ende 2009 legten Forscher vom Sanger-Zentrum in Hinxton bei Cambridge drei weitere Analysen von Krebsgenomen vor. In zwei Studien, die Mitte Dezember in Nature online veröffentlicht wurden, stellten sie komplette Genome von Zelllinien eines Lungenkrebs- und eines Hautkrebs-Patienten vor und entdeckten plötzlich

zahllose mögliche Mutationen, wenn sie auch nicht-kodierende DNA-Abschnitte in Betracht zogen. In ihrer dritten Arbeit fokussierten sie sich auf genetisch relevante Umlagerungen von DNA-Abschnitten in Gewebeproben und Zelllinien von 24 verschiedenen Brustkrebs-Patientinnen.

### 22.910 wahrscheinlich krebsbedingte Mutationen

Die zu erwartende „Explosion“ von Mutationen in der Lungenkrebs-

Studie veranlasste die Gruppe um Erin Pleasance, zusätzlich die Genome von zwei Zelllinien näher unter die Lupe zu nehmen, die 1985 von einem 55-jährigen Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom erzeugt worden waren.<sup>2)</sup> Die Tumor-Zelllinie leitete sich von einer Knochenmark-Metastase ab und war gewonnen worden, bevor der Patient mit Chemotherapie behandelt wurde. Als Vergleich dienten sowohl weiße Blutkörperchen desselben Patienten, als auch das allgemeine menschliche Referenzgenom.

Das Ergebnis war beeindruckend: In dieser Krebs-Zelllinie fanden die Forscher volle 22.910 wahrscheinlich krebsbedingte Mutationen. Welche von ihnen den Krebs

tatsächlich auslösten oder förderten (*driver mutations*), war aus dieser Studie allerdings nicht zu ermitteln. Vermutlich sind viele lediglich als Trittbrettfahrer (*passenger mutations*) mit von der Partie, denn mit zunehmendem Fortschreiten einer Krebserkrankung gerät die gesamte Kontrolle der genetischen Konstanz bei der Zellteilung aus dem Ruder.

Es ist auch nicht auszuschließen, dass bestimmte Mutationen erst während der Kultivierung der Zellen *in vitro* entstehen, ohne mit dem Krebs selbst etwas zu tun zu haben. Aus diesem Grund bevorzugen einige Forscher die Verwendung von frischen Proben, wie sie etwa bei der oben zitierten Leukämie-Studie benutzt wurden.

Der Einwand, es könnte sich möglicherweise um Zellkulturartefakte handeln, gilt auch für das gleichzeitig veröffentlichte „Hautkrebsgenom“, das ebenfalls auf Zelllinien aus dem vorigen Jahrhundert beruht.<sup>3)</sup> Hier wurden 33.345 vermutliche Mutationen identifiziert; welche von ihnen den Krebs verursacht hatten, blieb unklar.

Eine andere Vorgehensweise wählten die Genomforscher aus Cambridge bei der Analyse von Brustkrebs. In diesem Fall sequenzierten sie nur die Enden von zahlreichen großen DNA-Fragmenten der

Krebs- und Vergleichszellen mit dem Ziel, Umlagerungen (*Translokationen*) im genetischen Material aufzuspüren. Da dies weniger aufwändig ist als die Gesamtsequenzierung, konnten die Forscher gleich 24 Tumore vergleichen, darunter sowohl frische Proben, als

auch Zelllinien. **Zelllinien aus dem vorigen Jahrhundert**

Der Vergleich der Ergebnisse aus beiden Gruppen zeigt, dass Zelllinien deutlich mehr genetische Veränderungen aufweisen als native Gewebeproben, was die oben erwähnte Kritik an der Verwendung von Zelllinien bestärkt.

Die Tumor-Gewebeproben wiesen zwischen einer und 231 Translokationen mit einem Medianwert von 38 auf, doch statistisch gesicherte Zusammenhänge zwischen bestimmten Klassen von Tumoren und bestimmten genetischen Veränderungen waren nicht erkennbar. Allenfalls kamen Tumore mit zahlreichen Tandem-Verdoppelungen (ein DNA-Abschnitt wird zu einem „Tandem“ verdoppelt) meist aus der Gruppe der nicht-hormonabhängigen Krebserkrankungen, was ein bescheidener erster Hinweis auf ursächliche Zusammenhänge sein könnte.

In einer weiteren Genomstudie analysierte dieselbe Arbeitsgruppe mehr als

3.000 Gene aus 96 Nierentumoren und fünf Zelllinien, die von solchen abgeleitet wurden.<sup>5)</sup> Forscher in Harvard und anderen US-amerikanischen Einrichtungen legten unterdessen eine umfangreiche Analyse der Kopienzahlveränderungen in Krebszellen vor. Hierbei wurden sowohl Tumorzellen als auch Zelllinien verwendet.<sup>6)</sup>

Alles in allem stellt das halbe Dutzend bisher vorliegender Studien erst den Anfang eines neuen und vielversprechenden Aufbruchs in der Krebsforschung dar. Die in Kürze erwarteten neuen Methoden zur Sequenzierung von DNA-Einzelmolekülen<sup>7)</sup> dürften die Kosten schnell weiter senken, so dass die Sequenzierung von Tausenden von Krebsgenomen in Reichweite rückt. 

Dr. Michael Groß

Mitglied der Redaktion

[www.michaelgross.co.uk](http://www.michaelgross.co.uk)

#### Literaturhinweise

- 1) T. J. Ley et al., Nature 2008, 456, 66.
- 2) E. D. Pleasance et al. Nature 2010, 463, 184.
- 3) E. D. Pleasance et al. Nature 2010, 463, 191.
- 4) P. J. Stephens et al., Nature 2009, 462, 1005.
- 5) G. L. Dalglish et al., Nature 2010, 463, 360.
- 6) R. Beroukhim et al., Nature 2010, 463, 899.
- 7) M. Groß, Nachr. Chem. Techn. 2010, 58, 137.

## Die Genome des Menschen

Auch wenn der Harvard-Genetiker George Church im *Personal Genome Project* (PGP) demnächst „die Genome“ von 100.000 Menschen analysieren will, so gilt doch, dass es nur ein einziges Humangenom – wenn auch mit zahllosen Varianten – gibt. Dass das individuelle Genom allerdings keineswegs lebenslanglich konstant bleibt, macht unser Beitrag von Michael Groß deutlich. Bei jeder Zellteilung kommt es zu Kopierfehlern, die im Lauf der Jahre und Jahrzehnte zu zahllosen neuen Genomvarianten im Körper führen. Einige davon können maligne Tumore erzeugen, die einen „Organismus im Organismus“ mit erstaunlichem Eigenleben bilden.

Selbst die Mutter aller Körperzellen, die befruchtete Eizelle, enthält bereits zwei Genome, eines im Zellkern und eines in den Mitochondrien. Letzteres stammt aus anaeroben Bakterien, die in lebenslanger Symbiose mit eukaryoten Zellen leben und mütterlicherseits vererbt werden. Es ist ringförmig aufgebaut und ähnelt somit noch immer stark dem Bakterien-genom. Kürzlich beschrieben Leipziger Paläogenetiker um Svante Pääbo in *Nature Online*



sogar ein ganz neues mitochondriales Genom, das auf die Existenz einer bislang unbekannt Menschenart schließen lässt, die vor 30.000 Jahren neben Homo sapiens und Neandertalern in Asien lebte.

Bakterien tragen aber noch auf ganz andere Weise zum Genomreichtum des Menschen bei. So beherbergt unser Körper rund 100 Billionen Bakterien, die meisten davon im Darm. Würde man einen Menschen komplett homogenisieren und einer Genanalyse unterziehen, so ginge das Humangenom mit seinen rund 10 Billionen Zellen in der Masse der Fremdgenome glatt unter.

gh