

Epigenetische Charakterisierung refraktärer Keimzelltumore: Identifikation von Resistenzmechanismen und personalisierten Therapieoptionen

von Dr. med. Christoph Oing

4034

Männliche Keimzelltumoren sind die häufigsten soliden Tumoren bei Männern unter 40 Jahren und zeichnen sich seit Einführung Cisplatin-basierter Therapiekonzepte selbst in metastasierten Erkrankungsstadien durch hohe Heilungsraten aus. Ca. 15-20% der Patienten mit metastasierter Erkrankung jedoch erleiden wiederholt Rückfälle wegen einer Cisplatin-Resistenz und versterben an der Tumorerkrankung. Die Therapieoptionen nach Versagen der Standardtherapieoptionen sind sehr begrenzt und die Lebenserwartung refraktärer Patienten beträgt i.d.R. nur wenige Monate. Daher besteht dringender Bedarf für ein besseres Verständnis von Resistenzmechanismen und eine daran orientierte Entwicklung neuer Therapieoptionen.

Angesichts der Seltenheit genetischer Mutationen bei Keimzelltumoren wird epigenetischen Veränderung hier eine zentrale Rolle beigemessen, die die Funktionen einer Zelle zu verändern vermögen ohne die DNA-Basensequenz direkt zu beeinflussen. Die Bedeutung solcher aberranter sog. DNA-Methylierungsprofile als prognostischer und/oder therapeutischer Biomarker ist bisher jedoch unzureichend definiert.

Ein genaueres Verständnis des DNA-Methylierungsprofils refraktärer Keimzelltumore und der Einsatz zielgerichteter (hypomethylierender) Substanzen oder Agenzien, die epigenetische Eigenschaften ausnutzen (z.B. Temozolomid bei *MGMT*-Promotor-Hypermethylierung) wird helfen, neue personalisierte Therapieoptionen zu identifizieren oder künftig die Wirksamkeit etablierter Therapien durch neue Kombinationen zu verbessern.

In diesem neuen translationalen Forschungsprojekt (in Kooperation mit der Neuropathologie und Tumorbiologie am UKE) sollen Gewebeproben von Patienten mit refraktären Keimzelltumoren im Erkrankungsprogress gewonnen und auf aberrante Muster der DNA-Methylierung und Veränderungen der Genkopienzahl (*Copy number variations*) genomweit untersucht werden, um so künftig die Therapieresistenz besser zu verstehen und ggf. therapeutisch gezielt angreifen zu können.