DNA MUTATIONS IN CANCER: A PERSONALISED APPROACH TO ASSESS TUMOUR DYNAMICS IN MELANOMA PATIENTS



Projektträger:
Department für Agrarbiotechnologie, IFA Tulln

Wissenschaftliche Leitung:
Joerg, Burgstaller

Weitere beteiligte Einrichtungen:
Karl Landsteiner Gesellschaft
Landesklinikum Wiener Neustadt
Department für Agrarbiotechnologie, IFA Tulln
Veterinärmedizinische Universität Wien

Forschungsfeld:
Onkologie, personalisierte Medizin

Förderinstrument: Projekte Grundlagenforschung

Projekt-ID: LS10-028

Projektbeginn: 01. September 2011

Projektende: folgt

Laufzeit: 36 Monate / beendet

Fördersumme: € 273.000,00

Kurzzusammenfassung:
Das maligne kutane Melanom ist die Hautkrebsart mit der höchsten Todesrate in Europa. Trotz des erhöhten Bewusstseins in der Bevölkerung steigen Inzidenz und Mortaliät. Während die frühzeitige Erkennung und Entfernung eine günstige Prognose für den Patienten bedeuten, sinkt die mediane Überlebenszeit nach Auftreten von distanten Metastasen auf 6 bis 9 Monate. Daher ist eine engmaschige Nachsorge, um eventuelle Rückfälle und Metastasen so bald als möglich zu detektieren, von äußerster Wichtigkeit. Derzeit gibt es jedoch keine serologische Routine-Diagnostik, die dieser Forderung gerecht wird. Die Heterogenität der Melanome verlangt darüber hinaus auch eine Individualisierung von Therapie und Diagnose.
Das Ziel dieser Studie die Entwicklung von serologischen, patienten-spezifischen DNA Biomarkern, um Metastasierungen und Therapieerfolg schnell und zuverlässig zu bestimmen.
Eine Vielzahl von Mutationen im Genom von vorher gesunden Zellen und deren klonale Vermehrung führen zu Entstehung von Tumoren. Diese DNA Mutationen lassen die Tumorzelle eindeutig von jeder anderen Zelle des Körpers unterscheiden und werden in dieser Studie als Biomarker herangezogen. Mittels gleichzeitiger Sequenzierung von sowohl ausgewählten „Krebsgenen“ als auch normaler DNA mit modernen Parallel-Sequenzierungsmethoden werden diese Mutationen individuell bestimmt.
Alle lebenden Zellen sezernieren darüber hinaus aktiv DNA in ihre Umgebung und ins Blut, ein Vorgang der bei Tumorzellen zusätzlich durch Apoptose und Nekrose verstärkt wird. Die Messung dieser zellfreien DNA im Plasma stellt einen optimalen Biomarker zur Bestimmung der Menge der sich im Körper befindenden Tumormenge dar. Da sich die Mutationen natürlich auch in metastasierenden Zellen befinden, können diese in der Blutzellfraktion gemessen werden. Um eine genaue Quantifizierung der mutierten DNA vor dem relativ hohen Hintergrund von nicht mutierter DNA durchzuführen, wurde bereits eine verbesserte mutationsspezifische PCR Detektionsmethode entwickelt. Eine Besonderheit dieses Projektes ist seine Anwendbarkeit auf alle Arten von Tumoren, selbst über Speziesgrenzen. Dadurch ist es möglich, einige Schritte in einem Tiermodell zu optimieren, bevor die Methode in einer klinischen Studie an Melanompatienten mit unterschiedlichen Krankheitsgraden angewandt wird. Tumor-spezifische zellfreie DNA und metastasierende Zellen werden im Blut dieser Patienten vor, und in bestimmten Abständen nach der Operation gemessen. Diese Daten werden dann mit den Ergebnissen der Routine-Diagnostik und dem Krankheitsverlauf verglichen. Dadurch werden wichtige Einsichten in die Tumor-Dynamik erzielt. DNA als individueller Biomarker hat darüber hinaus den einzigartigen Vorteil dass sich die Tumorzellen der Detektion

nicht entziehen können.
Neben dem wissenschaftlichen Wert dieser Studie ist auch die Möglichkeit einer frühzeitigen Erkennung der Wirkung einer Therapie interessant, da dies enorme Erleichterungen für den Patienten bringt.

Schlüsselbegriffe:
melanoma, personalised medicine, serological biomarkers, therapy response