

Merkelzellkarzinom

Tarnmechanismen aufgedeckt

Das Merkelzellkarzinom gehört zu den gefährlichsten Hautkrebsarten. Verursacht wird es durch eine Infektion mit dem Merkelzell-Polyomavirus. Die meisten Viren rufen bei den Patienten heftige Immunreaktionen hervor, um die infizierten Zellen zu zerstören. Die Krebszellen des Merkelzellkarzinoms bleiben jedoch verschont. Wissenschaftler des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung haben jetzt aufgedeckt, wie Merkelzellkarzinome dem Immunsystem entgehen: Der Tumor nutzt epigenetische Mechanismen, um entscheidende Gene des Immunsystems zum Schweigen zu bringen. Die Ergebnisse wurden Ende Februar online in *Scientific Reports* veröffentlicht (DOI: 10.1038/srep21678).

„Normalerweise würde sowohl die virale Infektion als auch die Umwandlung in eine bösartige Tumorzelle eine Gefahr signalisieren, die wiederum Abwehrzellen aktiviert“, erklärt Prof. J. C. Becker, Essen. „In den umprogrammierten Krebszellen sorgt das Virus jedoch dafür, dass ein wichtiges chemisches Lesezeichen, die Histon-Acetylierung, entfernt wird und verschiedene Immungene dadurch abgeschaltet werden. Das Phänomen ist auch als epigenetic silencing bekannt.“ Den Wissenschaftlern aus Essen ist es gelungen, den Tumor wieder erfolgreich zur Zielscheibe des Immunsystems werden zu lassen. Mit Hemmstoffen blockierten sie das für die Inaktivierung verantwortliche Schlüsselenzym, die Histon-Deacetylase. Infolgedessen wurden die Signalgene reaktiviert und wieder abgelesen. In Zellkulturen konnten die Forscher zeigen, dass die behandelten Tumorzellen daraufhin von spezialisierten T-Zellen attackiert und zerstört wurden.

Für die bisherigen immunologischen Therapieansätze sind die Ergebnisse der Studie hochrelevant. „Mit unserer Arbeit haben wir gezeigt, dass die epigenetische Inaktivierung von Genen ein wichtiger Tarnmechanismus beim Merkelzellkarzinom ist, den wir rückgängig machen können. Wir sehen deshalb gute Chancen, derzeitige Therapieansätze mit unseren Ergebnissen zu kombinieren“, so Becker.

Nach einer Mitteilung des Deutschen Krebsforschungszentrums, Heidelberg

Rosacea

Was ist entscheidend – Gene oder Umwelt?

Bei Rosacea ist sowohl eine familiäre Häufung als auch ein Einfluss von Umweltfaktoren wie der Exposition mit ultravioletter Strahlung bekannt. Eine Zwillingsstudie von N. Aldrich et al. ist der Frage nachgegangen, wie groß der Beitrag ist, den genetische und Umweltfaktoren an der Rosacea haben. *JAMA Dermatol* 2015; 151: 1213–1219

In den Jahren 2012 und 2013 wurden anlässlich des jährlichen Twins Days Festival in Twinsburg, Ohio, dem größten Zwillingstreffen weltweit, Daten von eineiigen und zweieiigen Zwillingen erhoben. 275 Zwillingspaare (550 Probanden insgesamt) füllten jeweils unabhängig vom anderen Zwillings Fragebögen aus, die Angaben zu Alter, Geschlecht, Hauterkrankungen, Hauttyp, Rauchgewohnheiten, Alkoholkonsum, Herzkrankungen, körperliche Aktivität über die Lebensspanne sowie Sonnenexposition in Abhängigkeit von den geografischen Aufenthaltsorten im Alter von 13, 14–19, 20–29, 30–39, 40–64 und über 65 Jahren enthielten. Die Altersspanne der Teilnehmer reichte von 18 bis 80 Jahren. Alle Probanden wurden von einem Hautarzt im Hinblick auf Anzeichen einer Rosacea untersucht und mithilfe der Skala der National Rosacea Society (NRS) eingestuft (Rosacea fehlend, mild, moderat oder schwer). Alle Zwillinge, bei denen nach dermatologischer Einschätzung eine Rosacea vorlag, beantworteten einen zweiten Fragebogen zu Rosacea-Symptomen, um die Angaben zum NRS-Score zu vervollständigen.

Veranlagung und Umwelt je zur Hälfte beteiligt

Der Rosacea-Score der monozygoten Zwillinge (233 Paare, mittleres Alter 37,1 Jahre) lag bei 2,46, der der heterozygoten Zwillinge (42 Paare, mittleres Alter 27,0 Jahre) bei 0,75. Zwischen den Geschwistern eines eineiigen Zwillingspaars stellten die Untersucher eine deutlich ausgeprägtere Assoziation des NRS-Scores fest als zwischen zweieiigen Zwillingen ($r=0,69$ vs. $r=0,46$; $p=0,04$), was die an-

genommene genetische Komponente der Rosacea unterstützt.

Um den Anteil von genetischen und Umweltfaktoren an den NRS-Werten der Zwillinge abzuschätzen, verwendeten die Autoren das ACE-Modell. Danach liegt der genetische Beitrag zum Rosacea-Grad bei 46%. Auf der anderen Seite war ein höherer NRS-Grad aber auch signifikant mit dem Alter und der UV-Lebenszeitexposition assoziiert ($r=0,38$; $p<0,001$ und $r=0,26$; $p<0,001$), was bei Adjustierung mithilfe einer Propensity Score Matching-Analyse erhalten blieb. Als weitere Umweltfaktoren, die mit dem NRS-Score korrelieren, identifizierten die Untersucher den Body Mass Index (BMI, $r=0,21$; $p<0,001$), Rauchen ($r=0,10$; $p<0,02$), Alkoholkonsum ($r=0,11$; $p=0,01$), kardiovaskuläre Komorbidität ($r=0,17$; $p<0,001$) und eine Hautkrebserkrankung ($r=0,19$; $p<0,001$).

Fazit

Die Zwillingsstudie belegt, dass genetische Faktoren etwa zur Hälfte zum Rosacea-Phänotyp beitragen und Umweltfaktoren die andere Hälfte ausmachen. Die Kenntnis von Einflussfaktoren wie UV-Exposition, Alkoholkonsum, Rauchgewohnheiten, BMI, Hautkrebsanamnese, kardiale Komorbidität und Alter kann helfen, das Management der Rosacea zu verbessern.

Friederike Klein, München