

Neue Ansätze zur Diagnostik von Wachstumshormonstörungen

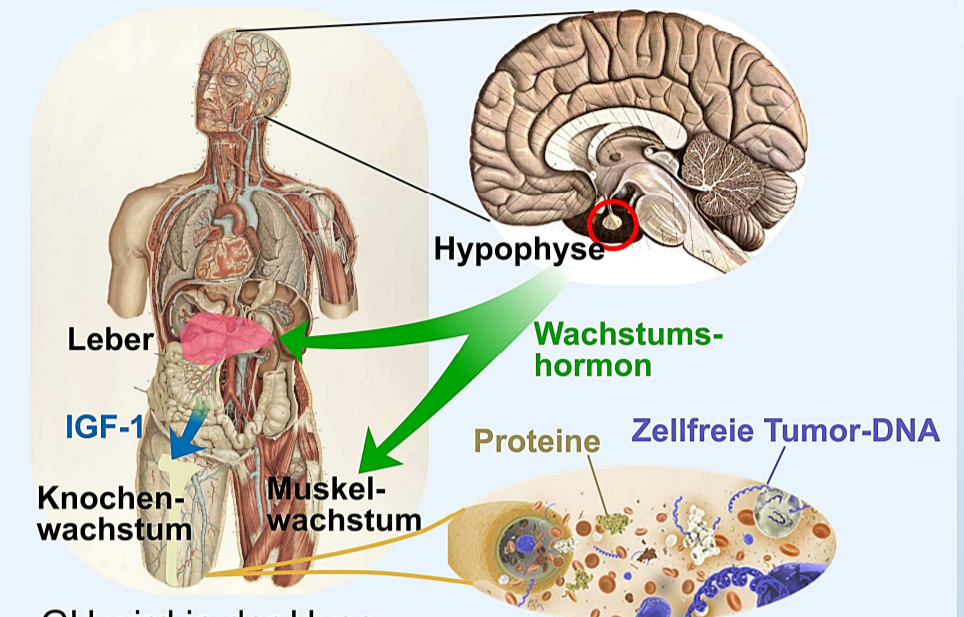
Wilhelm Gossing, Lars Radke, Dara Stehr, Marcus Frohme und Henrik Biering

Das Wachstumshormon außer Balance

Das Wachstumshormon (GH) steuert nicht nur das Längenwachstum im Jugendalter, sondern reguliert auch im erwachsenen Organismus wichtige Funktionen wie bspw. den Energie und Fettstoffwechsel sowie das Muskel- und Knochenwachstum.

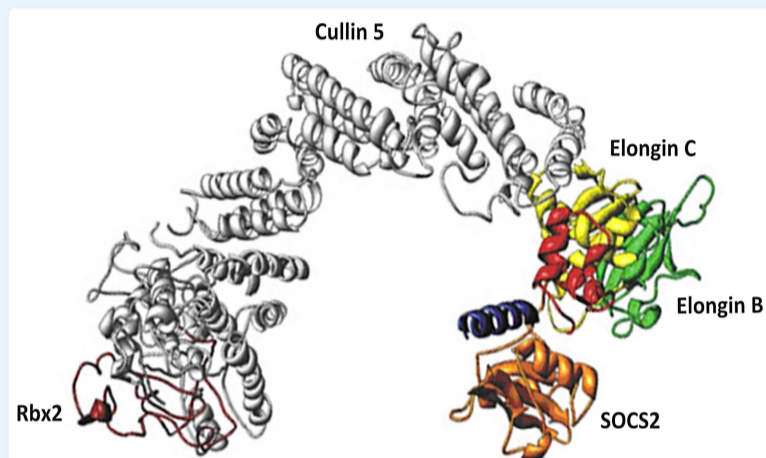
Störungen im GH-Haushalt führen zu Krankheiten mit verschiedenen Symptomen, die sich schleichend entwickeln und dadurch erst im Schnitt nach 10 Jahren diagnostiziert werden. Die Therapien sind aufwändig und kostspielig. Zu 95% sind gutartige Hypophysentumore die Ursache. Derzeit wird der teilweise unzuverlässige Biomarker *Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor 1* (IGF-1) für die Diagnostik eingesetzt, obwohl er nicht immer sensitiv genug für die Erkennung und Behandlung der Krankheiten ist.

Das Ziel von Arbeiten an der TH Wildau ist zum einen die Identifikation von spezifischen DNA-Sequenzen der Tumoren, die als Bruchstücke im Blut der Patienten zur früheren Erkennung von Krankheiten genutzt werden sollen. Zum anderen soll mittels Validierung des potenziellen Biomarkers **ECS-Komplex** die Therapie und Diagnostik der Krankheiten verbessert werden.



GH wird in der Hypophyse sekretiert und induziert im Körper verschiedene Effekte.

Proteine und zellfreie Tumor-DNA werden aus Patientenblut isoliert.



Der ECS-Komplex besteht aus fünf Proteinen.

Störungen im GH-Haushalt

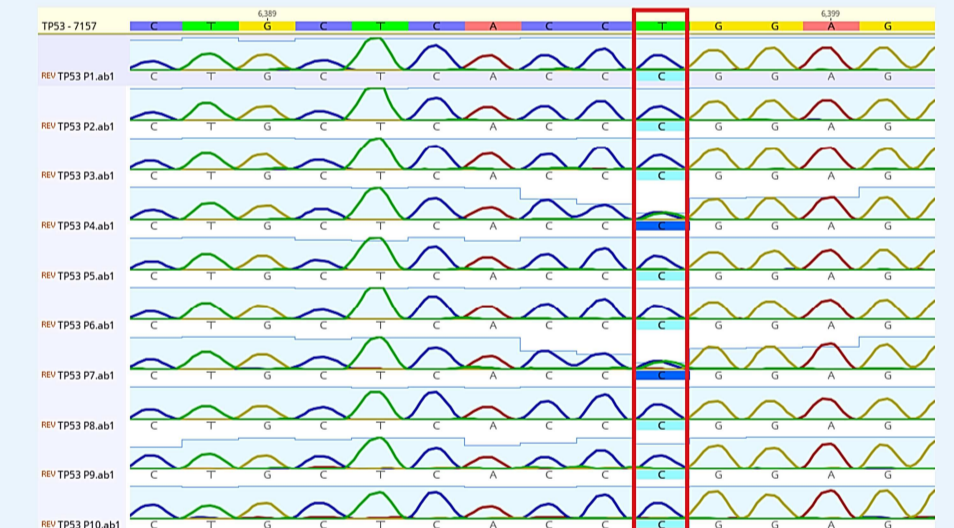
Tumorbedingt kann zu viel oder zu wenig GH ausgeschüttet werden. Ein Überschuss an GH führt zur Akromegalie, einer Erkrankung welche die Vergrößerung der Extremitäten und Weichteile zur Folge hat. Der Mangel an GH äußert sich durch gesundheitliche Folgen, wie z.B. Muskel- und Knochen-schwäche. Beide Krankheiten führen letztlich zu einer erhöhten Sterblichkeit.



Die äußerliche Manifestation der Akromegalie.

Tumorspezifische Mutationen

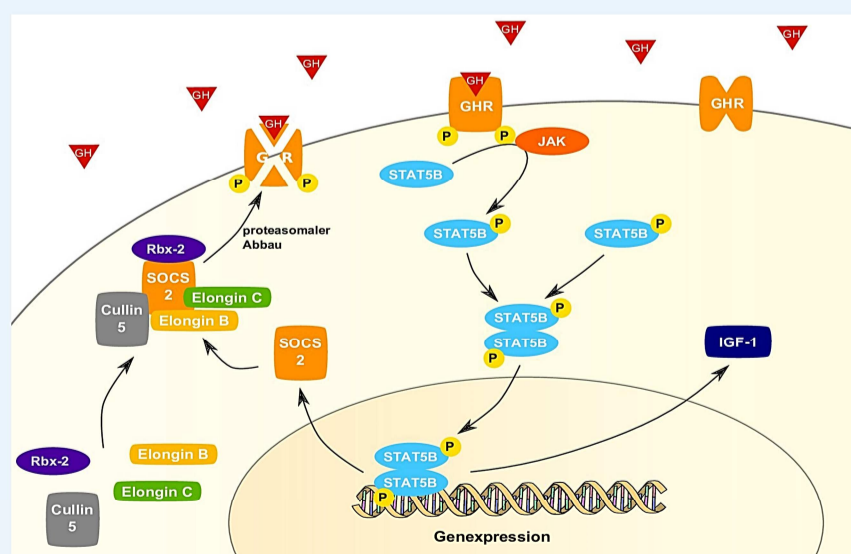
Aus klinisch präparierten Hypophysenbiopsaten wurde die Tumor-DNA extrahiert. Mittels Sanger-Sequenzierung wurden bekannte, häufig mutierte Bereiche analysiert. Außerdem wurden die Proben mittels Next Generation Sequencing auf typische bisher nicht den Hypophysentumoren zugeordnete Mutationen untersucht.



Bei der Analyse von Hypophysenproben wurden u.a. Mutationen im Tumorsuppressorgen TP53 identifiziert.

Validierung des ECS-Komplex

Der ECS-Komplex ist interessant, da er direkt mit GH wechselwirkt und so die Sensibilität der Zelle gegenüber GH reguliert. Daher wurde sein diagnostischer Nutzen in Blutproben von 50 Patienten mit Wachstumshormonkrankheiten überprüft, indem die Laborwerte der Patienten mit denen von gesunden Probanden verglichen wurden. Aus den Blutproben wurde einerseits die RNA extrahiert und darüber die Genaktivität des ECS-Komplexes im Verlauf der Therapie bestimmt; andererseits wurden die fünf Proteine des ECS-Komplexes mit spezifischen Antikörpern im Immunoassay detektiert, um mögliche Korrelationen zwischen Biomarker und Krankheitsverlauf aufdecken zu können.



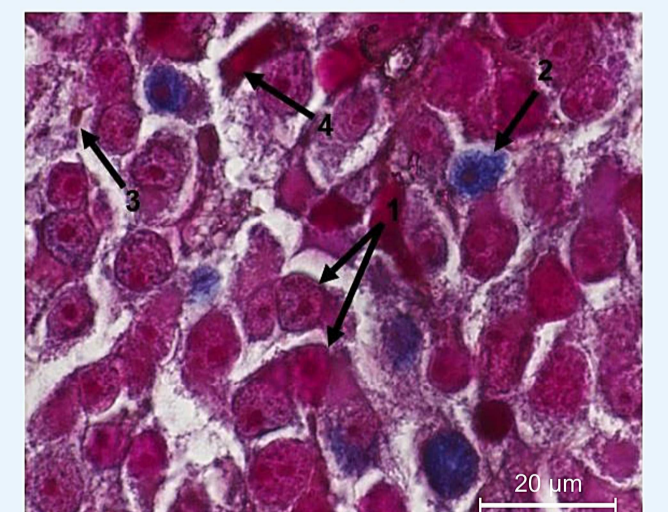
Die Bindung von GH am GH-Rezeptor induziert die Bildung des ECS Komplexes.

Analyse der Blutproben

In den Blutproben der Patienten konnten krankheitsbedingte Unterschiede in der Konzentration des ECS-Komplex festgestellt werden, die bei der Behandlung dieser Krankheiten helfen können. Besonders in der Diagnostik zeigte das Protein SOCS2 die höchste Genauigkeit bei der Unterscheidung von Gesund und Krank und ist zudem unabhängig von Alter und BMI. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankungen müssen die Ergebnisse noch durch mehr Patientendaten bestätigt werden, bevor ein klinischer Einsatz möglich wird. Anschließend kann in kooperierenden Arztpraxen der praktische Nutzen des neuen Biomarkers getestet werden.

Färbung von Hypophysentumoren

Einzelne Dünnschnittpräparate aus den Hypophysenbiopsaten wurden nach der Kresazan-Methode angefärbt, um verschiedene Zellarten im Tumorgewebe zuordnen zu können. Durch die Korrelation von Zelltypen der Hypophyse und der Mutationsmuster erhoffen wir uns neue Erkenntnisse, die zur Verbesserung der Frühdiagnostik der Wachstumshormonerkrankungen führen.



Histologische Analyse der Zellzusammensetzung in Hypophysentumoren: 1 - Azidophile (somatotrope) Zellen, 2 - basophile Zellen (FSH, TSH, LH), 3 - chromophobe Zelle, 4 - Erythrozyt.