

Brustkrebs: Wenige Milliliter Urin als Früherkennungs-Werkzeug

Es wäre eine kleine Sensation. Könnte man anhand der im Urin vorhandenen Moleküle einen Hinweis darauf bekommen, ob die Patientin einen Tumor in der Brust hat, wäre dies für Ärzte eine gute Vorlage, bei auffälligem Befund nachfolgende Untersuchungen und so gegebenenfalls die Therapie rasch einzuleiten. Prof. Dr. Elmar Stickeler und sein Team entwickelten am Universitätsklinikum Freiburg im Rahmen einer Studie ein Verfahren, das ein spezielles Muster sogenannter microRNAs im Urin aufspürt. Sie konnten dadurch mit einer Genauigkeit von über 91 Prozent vorhersagen, ob ein Mammakarzinom vorliegt, und meldeten die Methode als Patent an.

Je früher Brustkrebs erkannt wird, desto besser ist die Heilungschance. Rund 71.000 Neuerkrankungen werden in Deutschland pro Jahr gemeldet, Tendenz steigend. Statistisch ist also jede achte Frau betroffen. Zwar ist Brustkrebs in den Industriestaaten häufiger, aber in Asien und Afrika ist aufgrund schlechterer Diagnostik und Therapie die Sterberate höher. Das Mammakarzinom macht ein Drittel aller Krebserkrankungen der Frau aus. Und obwohl die Heilungschancen insgesamt sehr gut sind, ist das Mamma-Karzinom in Deutschland die häufigste krebsbedingte Todesursache mit 17.000 Sterbefällen pro Jahr. Die Ursachen und Risikofaktoren sind bei Brustkrebs sehr vielfältig. Neben Faktoren wie Alkohol- und Nikotinkonsum oder Bewegungsmangel, die eine Frau selbst beeinflussen kann, spielt bei bestimmten Karzinomarten die Genetik eine große Rolle. Auch Hormongaben von Gestagen und Östrogen bei Wechseljahrsbeschwerden erhöhen vermutlich das Risiko. Eine Standardtherapie ist nicht wirklich sinnvoll.



„Brustkrebs ist eine sehr heterogene Erkrankung“, weiß Elmar Stickeler vom Universitätsklinikum Freiburg, „daher würden wir nicht bei jeder Patientin die gleiche Therapie einsetzen.“ Die Berücksichtigung aller Faktoren führt zu einer individuellen Anpassung der Therapie an Krankheit und Patientin. Die Therapie setzt sich meist aus verschiedenen Behandlungsformen wie Operation, Chemo-, Hormon-, und Strahlentherapie zusammen.

Prof. Dr. Elmar Stickeler arbeitet mit seinem Team daran, die Früherkennung von Brustkrebs zu vereinfachen.
© privat

Auch eine Immuntherapie mit monoklonalen Antikörpern, die sich speziell gegen Krebszellen richten, wird verstärkt eingesetzt. Über achtzig Prozent der Tumoren werden von Frauen zufällig selbst

entdeckt. Problematisch: Die tastbaren Tumoren haben bereits eine gewisse Größe und befinden sich in einem fortgeschrittenen Stadium mit relativ schlechter Prognose. Mit Ultraschall und Mammografie lassen sich die Tumoren genauer lokalisieren und letztlich lassen sich durch die Gewebeentnahme die Gut- oder Bösartigkeit feststellen. Würden kleinere Tumoren früher entdeckt, könnte das die Sterblichkeit um 25 Prozent senken.

MicroRNAs als Biomarker

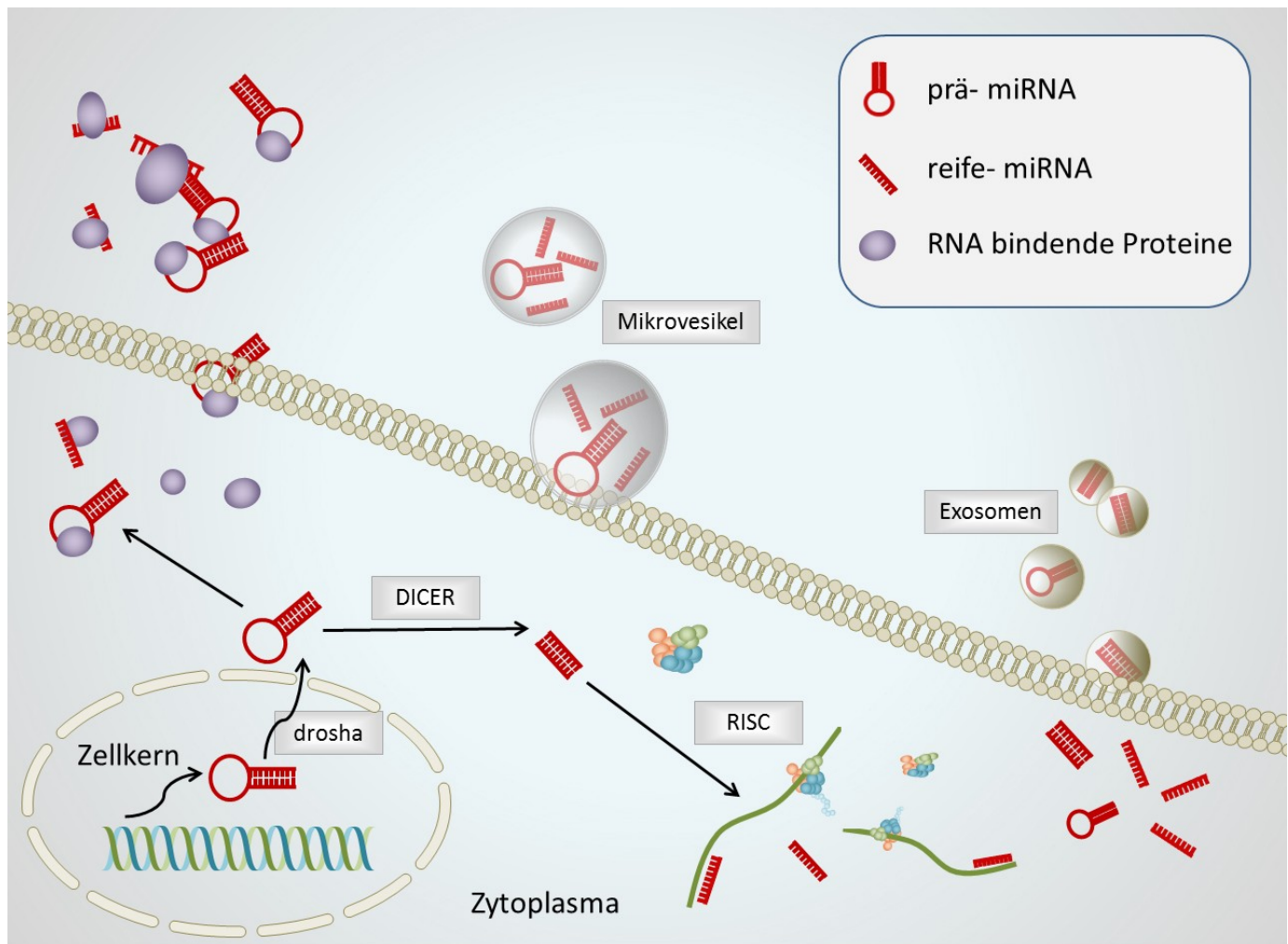
Wie lassen sich im Urin überhaupt Hinweise auf Krebs finden? Stickeler und sein Team haben in einer Pilotstudie den Urin ihrer Probandinnen auf kleinste Moleküle, die microRNAs (miRNAs), analysiert. Diese winzigen genetischen Schnipsel gehören zu der nichtcodierenden RNA und geraten immer mehr ins Licht der Biomedizin. Denn zunehmend wird ihre Rolle bei der Genregulation auf post-transkriptionaler Ebene bekannt. Zwar weiß man immer noch wenig über die genaue biologische Funktion der nur 21 bis 23 Nukleotide langen RNAs, aber klar ist, dass sie in der Regulation des Zellstoffwechsels erheblich mitwirken. Etwa 20 bis 30 Prozent der menschlichen Gene sind miRNA-reguliert, wobei jede miRNA vermutlich zahlreiche mRNA-Moleküle regulieren kann. Beim Menschen sind inzwischen fast 2.000 miRNAs bekannt. Diese sind sowohl wichtig für die interzelluläre Kommunikation als auch für die Unterdrückung zellulärer Transformationen wie etwa Tumorbildung. Außerdem steuern sie die Aufrechterhaltung der Pluripotenz von embryonalen Stammzellen.

Bei fehlerhafter Bildung von miRNAs könnte es zur Verstärkung krebsbildender Prozesse kommen. Die miRNAs wirken in einem Regulationsnetzwerk mit Transkriptionsfaktoren zusammen und können je nach Konzentration und Kombination aktivierend oder hemmend sein. Da bereits 70 Krankheiten mit miRNAs assoziiert werden, sind diese möglicherweise sehr interessant für die Entwicklung krankheitsbezogener Biomarker.

Zusammenhang miRNAs und Krebs

2002 wurde die miRNA-Expression erstmals mit Krebs in Verbindung gebracht. Seither findet man immer häufiger im Blutplasma und in verschiedenen Tumorgeweben wie Hirntumoren, Melanomen und Brustkarzinomen eine deregulierte Expression der miRNAs. Sie spielen offenbar eine Rolle bei der Karzinogenese, da sie die Expression von Tumorsuppressorgenen modulieren oder Apoptose inhibieren. „Oder sie aktivieren Onkogene, aber in beiden Fällen unterstützen sie die onkogene Funktion“, meint Stickeler. Die Ursachen für die Deregulation sind vermutlich vielfältig und nicht nur auf ein Gen beschränkt. „Die Zelle ist noch viel komplexer, als wir ohnehin schon dachten. Da lernen wir immer neu dazu“, sagt der Wissenschaftler, „wir sind momentan auf der Ebene, auf der wir es beschreiben können.“

Spezielle Kombinationen von deregulierten miRNAs sind dafür bekannt, dass sie in Zusammenhang mit Brustkrebs stehen, und werden bereits als blutbasierte Biomarker eingesetzt. Dieses spezifische Muster haben Stickeler und sein Team im Urin ebenfalls ausfindig gemacht. Sie untersuchten dafür 24 gesunde und 24 Probandinnen mit gerade diagnostiziertem Brustkrebs, die



MicroRNAs spielen eine größere Rolle im Zellgeschehen als bisher gedacht. DICER, Drosha und RISC wirken als Enzyme oder Enzymkomplexe an der Prozessierung der microRNAs mit (DICER, Drosha) und modulieren ihre Effektivität (RISC).
 © Markus Jäger, Universitätsklinikum Freiburg.

vor einer Operation standen. Die Expressionslevel von vier miRNAs unterschieden sich signifikant bei kranken und gesunden Frauen, waren entweder hoch- oder herunterreguliert. Anhand dieses miRNA-Profiles im Urin konnten die Forscher erstmals mit einer Genauigkeit von über 91 Prozent vorhersagen, ob die Frau einen Tumor in der Brust hatte oder nicht. Die Daten decken sich mit den in Serum und Blut gewonnenen miRNA-Signaturen von Krebspatientinnen. „Wenn sich das veränderte miRNA-Profil in einer breiten Studie bestätigt, könnte dies ein Früherkennungswerkzeug sein, das vorhersagt, ob ein Tumor vorliegt“, betont Stickeler.

Nichtinvasive Methode

Ein attraktives Hilfsmittel zur Diagnosestellung wäre es allemal, da es ein nichtinvasives Verfahren ist, um zirkulierende miRNAs aufzuspüren. Die Untersuchung zur Abklärung des Ergebnisses müsste sich dann stets anschließen. Stickeler spricht sich nach wie vor für die Mammografie aus, es ginge nicht darum, herkömmliche Verfahren zu ersetzen. „Die eindeutige Diagnose kann nur der Pathologe nach der Gewebeentnahme stellen“, erläutert Stickeler, „nur unter dem Mikroskop sieht man, ob es ein Brustkrebs ist.“ Deshalb betont er, sollte sich das von ihm neu entwickelte Verfahren als breit einsetzbar herausstellen, müsse in jedem Fall die genaue Diagnostik noch gemacht werden.

„Ich sehe das als eine potenzielle Ergänzung, dass man durch eine relativ einfache Methode der

Urinabgabe screenen kann, ob ein verdächtiges Profil vorliegt", sagt der Arzt. Dann gilt es noch herauszufinden, ob es sich überhaupt um einen Tumor handelt und wo dieser genau sitzt. Als erstes Screening-Werkzeug und zur kontinuierlichen Messung als Therapiekontrolle kann Stickeler sich diese Methode gut vorstellen. Geplant sind nun größere Patientengruppen, um das Ergebnis zu bestätigen und ebenso das differentialdiagnostische Potenzial zu testen. Interessant wäre nämlich zudem, ob sich durch die miRNA-Profile diverse Subtypen von Brustkrebs unterscheiden lassen und ob sich die Zusammensetzung der Moleküle im Urin im Verlauf der Erkrankung verändert und sich das Verfahren damit als Therapieverlaufsmarker eignet.

Fachbeitrag

28.09.2015

Stephanie Heyl

BioRegion Freiburg

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Prof. Dr. Elmar Stickeler

Klinik für Frauenheilkunde

Universitätsklinikum Freiburg

Hugstetter Straße 55

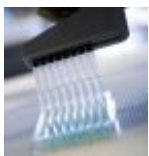
79106 Freiburg

Tel.: 0761 / 270-31480

E-Mail: elmar.stickeler(at)uniklinik-freiburg.de

► [Prof. Dr. med. Elmar
Stickeler](#)

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Gesundheitliche Prävention durch bessere Diagnostik



Krebstherapie und Krebsdiagnostik

Krebs

Biomarker

Brustkrebs

Universität
Freiburg

microRNA