

Brustkrebs: Die Rolle von microRNAs bei Wachstum und Metastasierung

Die Medikamente Tamoxifen und Herceptin zur Behandlung von Brustkrebs sind bei manchen Patientinnen wirkungslos; oft entwickeln sich auch Resistenzen gegen diese Medikamente. Den Molekularbiologen Dr. Stefan Wiemann und Dr. Özgür Sahin vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) gelang es, microRNAs zu identifizieren, die der Resistenzbildung oder Metastasierungen bei diesen Brustkrebs-Patientinnen entgegenwirken. Damit wurden Angriffspunkte für neue zielgerichtete Therapien gefunden.

Bei Brustkrebs sind in der Mehrzahl der Fälle bestimmte antennenartige Strukturen auf der Oberfläche oder im Inneren der Tumorzellen besonders zahlreich ausgebildet. Diese sogenannten Rezeptoren reagieren auf Signalmoleküle – wie zum Beispiel Östrogen oder den „epidermalen Wachstumsfaktor“ EGF – und setzen anschließend Kaskaden in Gang, die Zellwachstum und Zellteilung fördern. Die Medikamente Tamoxifen und Herceptin blockieren solche Rezeptoren. Damit soll das Wachstum des entarteten Gewebes gestoppt werden. Jedoch schlagen diese Behandlungsverfahren nicht bei allen Patientinnen an; zudem entwickeln sich häufig Resistenzen gegen die eingesetzten Medikamente. Um zu klären, warum die beiden Medikamente bei einigen Patientinnen nicht wirken oder sich nach einiger Zeit Resistenzen bilden, haben Dr. Wiemann und Dr. Sahin untersucht, welche molekularen Veränderungen mit der Resistenzentwicklung einhergehen. Unterstützt wurden die Forschungen von der Wilhelm Sander-Stiftung, die sich der Förderung der medizinischen Forschung, insbesondere im Rahmen der Krebsbekämpfung widmet.

Unter die Lupe genommen haben die Heidelberger Forscher sogenannte microRNAs – kurze Ribonukleinsäuren, die aus nur rund 22 Bausteinen bestehen. Erst seit kurzem ist bekannt, dass microRNAs bei der Antwort der Zelle auf äußere Signale beteiligt sind. Wissenschaftler gehen heute davon aus, dass microRNAs sich an Genabschriften (Boten-RNAs) binden, die die Bauanleitung für neue Eiweißmoleküle (wie etwa Bestandteile der Signalkaskaden) tragen. Dies führt zum Abbau der Genabschriften, so dass das entsprechende Eiweiß erst gar nicht produziert werden kann.

Die Molekularbiologen konnten mehrere krebsrelevante microRNAs identifizieren, die bei der Regulation der untersuchten Signalwege eine Rolle spielen (z. B. miR-375 und miR-200c). Die Untersuchungen gaben auch Hinweise darauf, wie diese microRNAs das Wachstumsverhalten der Krebszellen regulieren – z.B. indem sie zusätzlich auf die Metastasierung von Krebszellen einwirken. So fanden die Forscher, dass die miR-375 im Verlauf der Resistenzentwicklung gegen Tamoxifen von den Krebszellen verringert gebildet wird. Zellwachstum und Metastasierungsrisiko stiegen dadurch wieder an. Diesem Prozess konnte entgegengewirkt werden, indem die Konzentration der

microRNA erhöht wurde – ein Hinweis auf die zentrale Rolle der miR-375.

Molekularen Mechanismus identifiziert, der Resistenz-Problem lösen könnte

Mit der Identifizierung eines relevanten Zielmoleküls der miR-375 wurde der Schlüssel zu einem molekularen Mechanismus gefunden, der das Problem der Resistenz künftig lösen könnte: Als die Wissenschaftler das Zielmolekül „Metadherin“ ausschalteten, reagierten die Tumorzellen plötzlich wieder auf Tamoxifen. Vorherige Beobachtungen untermauern die zentrale Rolle von „Metadherin“: Das Gen wies in den resistenten Tumorzellen – aber auch in bestimmten Brustkrebspatientinnen – erhöhte Konzentrationen auf und war nachweislich mit einer schlechten Überlebensrate korreliert. Ihre Erkenntnisse haben Wiemann und Sahin in mehreren Artikeln in internationalen Fachjournals veröffentlicht (s. u.). Die Ergebnisse bilden die Basis für die Entwicklung neuer Behandlungsformen, die den Therapieerfolg bei Brustkrebs verbessern könnten.

Mit weltweit über einer Million Neuerkrankungen jährlich, davon über 57.000 allein in Deutschland, ist Brustkrebs die häufigste Tumorerkrankung bei Frauen. Trotz der Verfügbarkeit einiger neuer Therapien ist die Sterblichkeit hoch, vor allem, wenn die Erkrankung erst im fortgeschrittenen Stadium entdeckt wird. Die Erforschung der molekularen Ursachen und Mechanismen des Brustkrebses ist daher eines der drängendsten Themen der Krebsforschung. Das Verständnis um die Rolle der microRNAs bringt daher dringend erwartete Fortschritte auf diesem Gebiet.

Pressemitteilung

30.11.2012

Quelle: Wilhelm-Sander-Stiftung (27.11.2012)(P)

Weitere Informationen

Dr. Özgür Sahin / PD Dr. Stefan Wiemann
Abt. Molekulare Genomanalyse
Deutsches Krebsforschungszentrum
INF 580
69120 Heidelberg
Tel.: 06221/ 42 4646
E-Mail: s.wiemann(at)dkfz.de

Publikationen:

Jurmeister S, Baumann M, Balwierz A, Keklikoglou I, Ward A, Uhlmann S, Zhang JD, Wiemann S, Sahin O (2012) MicroRNA-200c represses migration and invasion of breast cancer cells by targeting actin-regulatory proteins FHOD1 and PPM1F. *Mol Cell Biol* 32: 633-651.

Ward A, Balwierz A, Zhang JD, Kublbeck M, Pawitan Y, Hielscher T, Wiemann S, Sahin O (2012) Re-expression of microRNA-375 reverses both tamoxifen resist

dkfz.