

14 neue Brustkrebs-Risikogene entdeckt

Manche Familien sind häufiger von Brustkrebs betroffen als andere. Zahlreiche genetische Marker, die mit diesem familiären Brustkrebsrisiko assoziiert sind, liegen außerhalb der proteinkodierenden Bereiche des Genoms und wirken wahrscheinlich regulierend auf die Aktivität benachbarter Gene. In einem großen internationalen Verbund, an dem auch zahlreiche DKFZ-Forscher beteiligt waren, haben Wissenschaftler nun genomweite Assoziationsstudien mit einer Abschätzung der Genaktivität kombiniert. So konnten sie 48 Gene identifizieren, deren Aktivität mit Brustkrebs-Risiko assoziiert ist. Darunter sind 14 Gene, die bislang noch nicht mit Brustkrebs in Verbindung gebracht worden waren. Die Funktionsuntersuchung dieser Gene kann weiteren Aufschluss geben über die Tumorbilogie von Brustkrebs und so möglicherweise Zielstrukturen für neue Therapien identifizieren.

Das familiäre Risiko von Frauen, deren direkte Angehörige an Brustkrebs erkrankt sind, ist etwa doppelt so hoch wie das der Allgemeinbevölkerung. Es ist bereits eine Vielzahl von genetischen Markern bekannt, die mit dem gesteigerten Risiko assoziiert sind. Diese Marker werden in der Regel durch so genannte genomweite Assoziationsstudien identifiziert. Dabei prüfen Forscher Millionen von winzigen Erbgut-Varianten, die sich nur in einem einzigen DNA-Baustein voneinander unterscheiden (SNPs „single nucleotide polymorphisms“) auf eine Assoziation mit dem Brustkrebsrisiko.

„Uns interessieren besonders solche SNPs, die mit der Genexpression im Brustgewebe assoziiert sind. Wir gehen davon aus, dass sie uns dabei helfen, Gene zu identifizieren, die durch veränderte Aktivität zur Brustkrebsentstehung beitragen“, sagt Jenny Chang Claude vom Deutschen Krebsforschungszentrum.

Die Wissenschaftlerin gehört neben zahlreichen anderen Kollegen aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) zu den Autoren einer gerade veröffentlichten Studie. Ziel des internationalen Vorhabens war es, noch unbekannte Gene zu identifizieren, die möglicherweise an der Entstehung von Brustkrebs beteiligt sind. Dazu identifizierten die Forscher zunächst SNPs, die mit veränderter Expression von einzelnen Genen assoziiert sind. Diese SNPs wurden dann auf einen Zusammenhang mit dem Brustkrebsrisiko geprüft. An der Arbeit unter der Federführung von Wei Zheng vom Vanderbilt University Medical Center waren weltweit über 160 Forschungsgruppen beteiligt.

Insgesamt wurden Erbgut-Analysen von 229.000 Frauen in die Untersuchung einbezogen, über die Hälfte davon war an Brustkrebs erkrankt. Studien solcher Größenordnungen sind notwendig, um statistisch gesicherte Aussagen zu den einzelnen SNPs machen zu können.

Am Ende hatten die Wissenschaftler 48 Gene identifiziert, deren veränderte Expression signifikant mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert ist. 14 darunter waren bis jetzt noch nicht im Zusammenhang mit Brustkrebs bekannt. 13 der 48 Gene, die eine besonders starke Risikoassoziation aufwiesen, schalteten die Wissenschaftler in verschiedenen Brustkrebszelllinien gezielt aus. In elf Fällen hatte dies Veränderungen im Zellwachstum und in der Fähigkeit zur Koloniebildung zur Folge – beides gilt als wichtige Mechanismen in der Krebsentstehung.

Alle in der Studie identifizierten Gene wollen die Wissenschaftler nun genauer funktionell charakterisieren. Davon versprechen sie sich ein präziseres Verständnis der Tumorbiologie von Brustkrebs. Möglicherweise lassen sich dabei auch bislang unbekannte krebsrelevante Signalwege aufspüren, die mit zielgerichteten Wirkstoffen blockiert werden könnten.

Lang Wu et al: Identification of novel susceptibility loci and genes for breast cancer risk: A transcriptome-wide association study of 229,000 women of European descent. Nature Genetics, 2018; DOI: 10.1038/s41588-018-0132-x

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist mit mehr als 3.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland. Über 1000 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erforschen im DKFZ, wie Krebs entsteht, erfassen Krebsrisikofaktoren und suchen nach neuen Strategien, die verhindern, dass Menschen an Krebs erkranken. Sie entwickeln neue Methoden, mit denen Tumoren präziser diagnostiziert und Krebspatienten erfolgreicher behandelt werden können. Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Krebsinformationsdienstes (KID) klären Betroffene, Angehörige und interessierte Bürger über die Volkskrankheit Krebs auf. Gemeinsam mit dem Universitätsklinikum Heidelberg hat das DKFZ das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg eingerichtet, in dem vielversprechende Ansätze aus der Krebsforschung in die Klinik übertragen werden. Im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), einem der sechs Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung, unterhält das DKFZ Translationszentren an sieben universitären Partnerstandorten. Die Verbindung von exzellenter Hochschulmedizin mit der hochkarätigen Forschung eines Helmholtz-Zentrums ist ein wichtiger Beitrag, um die Chancen von Krebspatienten zu verbessern. Das DKFZ wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft deutscher Forschungszentren.