

Brustkrebs: Therapieresistent durch veränderte Chromosomen

Wenn Chromosomen bei der Zellteilung ungleichmäßig verteilt oder anderweitig verändert werden, schadet dies normalerweise den Tochterzellen und beeinträchtigt ihre Lebensfähigkeit. Anders bei Tumorzellen. Hier kann Chromosomen-Instabilität unter Umständen sogar Wachstumsvorteile bringen. Mehr noch: Wie Wissenschaftler vom Deutschen Krebsforschungszentrum jetzt bei Mäusen festgestellt haben, können Veränderungen in den Chromosomen damit einhergehen, dass Brustkrebszellen therapieresistent werden. Damit gewinnen die Forscher neue Einblicke in die Mechanismen, mit denen Tumorzellen der Wirkung von Therapien entgehen.

Bei einer Zellteilung werden die Chromosomen der Mutterzelle im Normalfall gleichmäßig auf die beiden Tochterzellen verteilt. Kommt es dabei zu Fehlern in Struktur oder Zahl der Chromosomen, sprechen Wissenschaftler von Chromosomen-Instabilität. Die Folgen für die betroffenen Zellen sind schwerwiegend: Proteine werden in falschen Mengen produziert, der Stoffwechsel gerät außer Kontrolle, und häufig sterben die Zellen schließlich durch den programmierten Zelltod, die Apoptose.

Anders dagegen bei Krebszellen. Hier scheint die Fehlverteilung einen Überlebensvorteil zu bringen. Chromosomen-Instabilität gilt als Indikator für einen ungünstigen Verlauf der Krebserkrankung und wird außerdem mit Therapieresistenz in Verbindung gebracht. Welche Mechanismen diesem Überlebensvorteil zugrunde liegen, war bislang jedoch unklar.

„Tatsächlich weisen 90 Prozent der soliden Tumoren und 75 Prozent der haematopoetischen Tumoren ungleichmäßig verteilte Chromosomen auf“, sagt Rocio Sotillo vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ). Dabei müssen nicht immer vollständige Chromosomen falsch verteilt sein. Auch Abschnitte von Chromosomen können verloren gehen oder vervielfältigt werden.

Sotillo und ihr Team haben nun nachgewiesen, dass die Chromosomen-Instabilität selbst zur Therapieresistenz beiträgt. Dazu haben die Wissenschaftler tief in die molekularbiologische Trickkiste gegriffen und Mäuse gezüchtet, bei denen sich das krebsfördernde Gen KRAS gezielt anschalten lässt – mit der Konsequenz, dass die Tiere Brustkrebs entwickeln. Bei einer zweiten Gruppe von Mäusen aktivierten die Forscher gleichzeitig mit KRAS noch ein weiteres Gen und riefen dadurch zusätzlich eine massive Chromosomeninstabilität hervor.

Im nächsten Schritt schalteten die DKFZ-Forscher bei beiden Tiergruppen die angeknipsten Gene wieder aus, was im Prinzip die Wirkung einer zielgerichteten Therapie simuliert. In der Folge hätte nun theoretisch das Krebswachstum bei beiden Gruppen stoppen müssen. Allerdings wuchsen die Tumoren bei über 20 Prozent der chromosomal instabilen Tiere weiter – aber auch bei 6,6 Prozent der Mäuse, bei denen zuvor nur KRAS aktiviert und keine Chromosomen-Instabilität ausgelöst worden war.

Mehr noch: Als die Wissenschaftler das Wachstum der Tumoren weiter beobachteten, stellte sich heraus, dass nun auch die Tumoren, deren Chromosomen nicht durch den genetischen Trick instabilisiert worden waren, Anomalien aufwiesen. Die Fehlerrate bei der Zellteilung war sogar genauso hoch wie bei den Tieren, bei denen von Anfang an Chromosomen-Instabilität ausgelöst worden war.

Eine genauere genetische Analyse der resistenten Tumoren ergab, dass sich bei der Hälfte der betroffenen Mäuse bestimmte Chromosomen-Abschnitte vervielfältigt hatten. Dabei kam es auch zur Vervielfältigung eines Onkogens, das bekanntermaßen vielen Tumoren Therapieresistenz verleiht. Die Wissenschaftler behandelten die Tiere mit einem Wirkstoff, der gegen das Signalprotein gerichtet ist, für das dieses Onkogen codiert. Und tatsächlich: Alle Tumoren bildeten sich zurück.

„Durch den Trick mit den aktivierten und dann wieder abgeschalteten Genen haben wir eine zielgerichtete Krebstherapie simuliert. Dabei wirkt die chromosomale Instabilität als Treiber für die genetische Variabilität, die den Krebszellen unter dem therapiebedingten Selektionsdruck durch die Resistenzentwicklung einen Überlebensvorteil verschafft“, fasst Sotillo zusammen. „Wenige, ursprünglich chromosomal stabile Tumorzellen überstehen die Behandlung, indem sie gleichzeitig chromosomale Instabilität erwerben. Dies erhöht ihre Chancen, Therapieresistenzen auszubilden.“

Noch wissen die Forscher nicht, welche molekularbiologischen Mechanismen diesem Effekt zugrunde liegen – darum soll sich ihre zukünftige Forschung drehen. „Wir hoffen, so besser zu verstehen, auf welchen Wegen es während einer zielgerichteten Krebstherapie zu Chromosomen-Instabilität und damit zur Resistenz kommen kann – und wie wir dies möglicherweise verhindern können“, so Sotillo.

Lorena Salgueiro, Christopher Buccitelli, Konstantina Rowald, Kalman Somogyi, Sridhar Kandala, Jan O. Korb and Rocio Sotillo

Acquisition of chromosome instability is a mechanism to evade oncogene addiction.

EMBO Mol. Med. 2020, DOI: 10.15252/emmm.201910941

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist mit mehr als 3.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland. Über 1.300 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.

Beim Krebsinformationsdienst (KID) des DKFZ erhalten Betroffene, interessierte Bürger und Fachkreise individuelle Antworten auf alle Fragen zum Thema Krebs.

Gemeinsam mit Partnern aus den Universitätskliniken betreibt das DKFZ das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) an den Standorten Heidelberg und Dresden, in Heidelberg außerdem das Hopp-Kindertumorzentrum KiTZ. 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 an den NCT- und den DKTK-Standorten ist ein wichtiger Beitrag, um vielversprechende Ansätze aus der Krebsforschung in die Klinik zu übertragen und so 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.