

## Der Therapieresistenz bei Krebs auf der Spur

**Immer häufiger treten in Europa und den USA schwarzer Hautkrebs und Leberkrebs auf. Beide Krankheiten verlaufen sehr unterschiedlich, zählen aber zu den Krebsarten, die in westlichen Ländern am häufigsten zum Tod führen. Drei Forschergruppen vom Institut für Biochemie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU) haben nun einen Mechanismus aufgedeckt, der bei beiden Krebsarten das Wachstum der Krebszellen steuert - und deshalb von großer Bedeutung für zukünftige Therapiestrategien ist. Die Arbeit der Forscher wurde nun mit dem renommierten Preis der Deutschen Leberstiftung für eine wegweisende Publikation im Bereich der Leberforschung ausgezeichnet.**

Auf den ersten Blick gibt es bei zwei so unterschiedlichen Krebsarten wie dem schwarzen Hautkrebs (malignes Melanom) und dem Leberkrebs (hepatozelluläres Karzinom) nicht sehr viele Gemeinsamkeiten. Die größten Risikofaktoren für den schwarzen Hautkrebs sind eine zu starke Sonnenbestrahlung, Sonnenbrände sowie genetische Veranlagung. Leberkrebs dagegen entsteht sehr häufig in einer durch Alkohol oder Verfettung geschädigten Leber oder im Rahmen einer chronischen Virushepatitis. Beide Krebsarten zeichnen sich jedoch durch unkontrolliertes Wachstum bösartiger Zellen aus. Diese zerstören am Ende lebenswichtige Gewebe und Organe des Körpers und führen damit - oft über viele Jahre, manchmal aber auch innerhalb sehr kurzer Zeit - den Tod der Patienten herbei.

### **Ähnlichkeiten in der Therapie**

In der Therapie beider Krebsarten werden ähnliche Chemotherapeutika angewendet. „Trotz der sehr unterschiedlichen Lokalisation dieser Tumorarten setzen die Therapeutika am gleichen Signalweg an und hemmen das Wachstum und die Teilung der Krebszellen“, erklärt Dr. Dr. Peter Dietrich. „In den ersten Wochen wirken diese Therapeutika sehr gut, doch dann kommt es leider fast immer nach wenigen Monaten zu einer Resistenz der Krebszellen.“ Forschergruppen des Instituts für Biochemie der FAU haben nun einen Mechanismus aufgedeckt, der bei beiden Krebsarten sowohl das Wachstum der Krebszellen als auch deren Chemotherapie-Resistenz steuert.

### **Neue Wege für neue Therapieansätze**

Die Wissenschaftler der FAU gingen für ihre Forschung einen neuen Weg, indem Expertinnen und Experten für so unterschiedliche Krebsarten wie schwarzer Hautkrebs und Leberkrebs zusammenarbeiteten. Gemeinsam versuchten sie, allgemeingültigere Mechanismen der Krebsentstehung und der Entstehung von Therapieresistenzen zu entschlüsseln. Mit Erfolg: Die Teams der Forschergruppe um Prof. Dr. Anja Bosserhoff, Dr. Dr. Peter Dietrich und Prof. Dr. Claus Hellerbrand fanden heraus, dass sowohl Haut- als auch Leberkrebszellen ein bestimmtes Protein - genannt KRAS - vermehrt bilden und während einer Therapie sogar noch weiter heraufregulieren, so dass sie von diesem Protein abhängig werden.

„Der gemeinsame Grund, warum so unterschiedliche Krebsarten dieses Protein vermehrt bilden können, liegt an einem äußerst kleinen RNA-Molekül, einer sogenannten microRNA“, erklärt Prof. Dr. Anja Bosserhoff. „Diese microRNA reguliert das wachstums- und resistenzfördernde KRAS Protein normalerweise herunter und fungiert somit als Stoppschild - wie eine eingebaute Sicherung - in gesunden Zellen. Und genau diese microRNA ist in beiden Krebsarten stark vermindert vorhanden oder sogar ganz verloren, weshalb das Krebsgen KRAS freigesetzt wird und

ungehindertes Voranschreiten des Krebswachstums sowie die Entstehung einer Therapieresistenz hervorrufen kann“.

### **Zur Patentierung angemeldet**

Dieser Mechanismus kann zukünftig für eine wirksame Therapieanwendung genutzt werden. Auf der Grundlage ihrer neuen Erkenntnisse wollen die Forscher das Tumorwachstum hemmen und das Entstehen einer Resistenz verhindern. „Es gibt mehrere Wege, die in unseren Studien erfolgreich waren,“ betont Dr. Dr. Peter Dietrich. „Man kann den Krebszellen auf gentechnischem Weg die verlorene microRNA zurückgeben und damit das enthemmte KRAS-Protein wieder regulieren. Weiterhin kann KRAS selbst in den Zellen direkt ausgeschaltet werden, was ebenso zur Durchbrechung einer Therapieresistenz führen könnte. Daneben wurden neue Wirkstoffe zur KRAS-Hemmung mit Erfolg angewendet. Diese Wirkstoffe könnten, auch in Kombination mit den bisherigen Medikamenten, eine Grundlage für neue und wirksame Therapieformen darstellen“. Auch Prof. Dr. Claus Hellerbrand ist vom Konzept überzeugt: „Der Ansatz hat großes Potenzial und wird weiterentwickelt. Daher hat die FAU diese Entdeckung mittlerweile als Therapieoption bei Haut- und Leberkrebs zur Patentierung angemeldet.“

### **Preis der Deutschen Leberstiftung**

Ihre Entdeckungen konnten die Forscher der FAU mittlerweile im Rahmen mehrerer Publikationen in angesehenen Fachjournalen veröffentlichen (DOI 10.1111/pcmr.12698; DOI 10.18632/oncotarget.23188; DOI 10.1136/gutjnl-2017-315402; DOI 10.1038/onc.2017.391). Eine der Arbeiten wurde in „GUT“, einem der führenden Fachjournale im Bereich der Leberforschung, veröffentlicht - und nun mit dem „Preis der Deutschen Leberstiftung 2018“ ausgezeichnet. Dieser zählt zu den renommiertesten Preisen im Bereich der Leberforschung im deutschsprachigen Raum und wird jährlich für eine wegweisende Publikation vergeben.