

Landkarte der genetischen Brustkrebs-Risikomarker neu gezeichnet

Zahlreiche genomweite Assoziationsstudien (GWAS) haben in den letzten Jahren in 150 verschiedenen Regionen des menschlichen Erbguts Varianten entdeckt, die mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert sind. Doch die konkret verantwortlichen Gene und Genvarianten waren bisher weitgehend unbekannt. Ein internationales Konsortium unter Federführung von Wissenschaftlern der Universität Cambridge hat nun innerhalb dieser 150 Regionen 191 Gene identifiziert, die das gesteigerte Risiko tatsächlich verantworten könnten. Damit konnten die Wissenschaftler, unter anderem aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum, das bislang detaillierteste Bild der genetischen Brustkrebsrisiken zeichnen.

Brustkrebs ist – wie die meisten Krankheiten – eine komplexe, polygenetische Erkrankung. Das heißt, nicht eine einzelne Genvariante oder ein einzelnes Gen ist die Ursache der Krankheit, sondern die Kombination mehrerer Varianten erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass ein Mensch an Brustkrebs erkrankt.

Bisherige genomweite Assoziationsstudien (GWAS), bei denen das Erbgut von Brustkrebspatientinnen mit der DNA gesunder Frauen verglichen wurde, haben rund 150 Regionen im Genom identifiziert, die das Brustkrebsrisiko beeinflussen. Doch die Forscher wissen nur, dass innerhalb dieser Regionen eine oder mehrere genetische Veränderungen (Einzelnukleotid-Polymorphismen, SNPs) vorliegen, die das Krebsrisiko beeinflussen. Bisher wissen sie aber nicht, welche konkreten Gene die Erkrankung verursachen. Die meisten genetischen Varianten befinden sich sogar außerhalb der Gene, sie regulieren beispielsweise, wie häufig ein bestimmtes Gen abgelesen wird.

Mit der aktuellen Arbeit wollten die Wissenschaftler eingrenzen, welche Erbgutvarianten tatsächlich ursächlich für die Erkrankung sind, welche zelluläre Auswirkung sie haben könnten und welche Gene beteiligt sind. „Wir brauchen diese Informationen, da sie uns Anhaltspunkte für zukünftige Möglichkeiten einer effektiveren Prävention und gezielteren Früherkennung geben könnten“, sagt Hermann Brenner, einer der Koautoren aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ).

An der aktuellen Studie haben Forscher aus weit über hundert Institutionen weltweit zusammengearbeitet, um das Erbgut von 110.000 Brustkrebspatientinnen mit dem von rund 90.000 gesunden Kontrollpersonen zu vergleichen. Innerhalb der 150 Erbgutregionen identifizierten sie 352 Risikovarianten. Mit statistischen Methoden konnten die Wissenschaftler mit einiger Sicherheit 191 am Brustkrebs beteiligte Gene identifizieren – weniger als jedes fünfte davon war zuvor im Zusammenhang mit Brustkrebs bekannt. „Diese unglaubliche Menge an neu entdeckten Genen, die mit Brustkrebs in Verbindung stehen, unterstreicht, wie komplex die Erkrankung ist. Die Arbeit hilft uns, ein viel genaueres Bild davon zu bekommen, wie Brustkrebs entsteht und sich entwickelt“, sagt Ute Hamann, Koautorin aus dem DKFZ.

Etwa ein Drittel der neu entdeckten genetischen Varianten prädisponiert Frauen für die Entwicklung des häufigen hormonabhängigen Brustkrebses, der bei vier von fünf Patientinnen diagnostiziert wird und auf Hormonbehandlungen wie Tamoxifen anspricht. Rund 15 Prozent der

genetischen Varianten prädisponieren Frauen für den selteneren Typ, den Östrogenrezeptor-negativen Brustkrebs. Die übrigen genetischen Varianten spielen bei beiden Arten von Brustkrebs eine Rolle.

In der Mehrzahl der Fälle beeinflussen die genetischen Varianten die Genexpression, also die Häufigkeit, mit der ein Gen abgelesen wird. Damit regulieren sie die Menge des erzeugten Proteins und nicht die Art des Proteins selbst. So beeinflussen beispielsweise neun verschiedene Varianten das gleiche Gen für den Östrogenrezeptor (ESR1). Viele andere Varianten beeinflussen die Bindungsstellen des Östrogenrezeptors und regulieren dadurch wiederum andere Gene. Dies unterstreicht die Bedeutung des ESR1-Gens und seines Proteinprodukts, des Östrogenrezeptors, für die Entstehung von Brustkrebs.

„Jede einzelne genetische Variante erhöht das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, nur um einen sehr geringen Betrag. Doch zusammengenommen ermöglichen sie es, genetische Tests zu verfeinern und Frauen künftig ein klareres Bild ihres genetischen Risikos zu geben“, sagt Ute Hamann. „Langfristig können die Ergebnisse außerdem dabei helfen, bessere Strategien zur Risikoreduktion und auch neue Therapieansätze zu entwickeln.“

Laura Fachal et al.: Fine-mapping of 150 breast cancer risk regions identifies 191 likely target genes.

Nature Genetics 2020, DOI: 10.1038/s41588-019-0537-1

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.