

Neuer Therapieansatz bei HER2+ Brustkrebs wird erforscht

Trotz steter Verbesserungen der Behandlung ist Brustkrebs nach wie vor die häufigste krebserkrankte Todesursache bei Frauen in Deutschland. Neue Therapien und weitere Forschung sind daher gefragt. Forschende des Leibniz-Instituts für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo) konnten bereits zeigen, dass das Enzym EDI3 mit Veränderungen im Stoffwechsel von Krebszellen in Verbindung steht. Welches Potenzial das Enzym als therapeutisches Ziel bei einer Untergruppe von Brustkrebs hat, wird das Team nun erforschen. Die Deutsche Krebshilfe fördert das Projekt mit rund 230.000 Euro.

Tumorzellen verändern ihren Stoffwechsel, um immer weiter wachsen zu können und ihr Überleben zu sichern. [Enzyme](#) regulieren den Stoffwechsel und sind deshalb mögliche Angriffspunkte für zielgerichtete Krebstherapien. Forschende am IfADo haben vor einigen Jahren ein solches Enzym, EDI3, identifiziert. Sie konnten zeigen, dass EDI3 mit der Streuung von Tumorzellen bei Gebärmutter-schleimhaut- und Eierstockkrebs zusammenhängt - und damit die Überlebensprognose von Betroffenen verschlechtert.

Gestörter Cholin-Stoffwechsel bei HER2-positivem Brustkrebs

EDI3 ist ein Schlüsselenzym unter anderem im überlebenswichtigen Cholin-Stoffwechsel. Dieser ist bei verschiedenen Krebserkrankungen gestört. Bei aggressivem Brustkrebs häufen sich beispielsweise Produkte des Cholin-Stoffwechsels vermehrt in den Tumorzellen an. Die Rolle von EDI3 bei Brustkrebs ist bislang jedoch kaum verstanden. Ein IfADo-Team um Dr. Rosemarie Marchan und Dr. Karolina Edlund erforscht nun, ob EDI3 ein relevantes therapeutisches Ziel bei der Behandlung von HER2-positiven (HER2+) Brustkrebspatientinnen sein kann.

Mit HER2+ wird ein Subtyp von Brustkrebs bezeichnet, an dem bis zu 25 Prozent der Patientinnen leiden. Innerhalb dieser Untergruppe stellen Tumorzellen den HER2-Rezeptor auf der Zelloberfläche im Übermaß her. Die [Zelle](#) erhält daher zu viele Wachstumssignale. In Folge dieser [Überexpression](#) kann sich der [Tumor](#) unkontrolliert teilen. Es gibt Medikamente, die spezifisch auf HER2 abzielen. Die meisten Patientinnen sprechen recht erfolgreich darauf an, einige entwickeln jedoch Resistenzen, was alternative Behandlungsansätze notwendig macht.

Was bewirkt die Hemmung des Enzyms EDI3?

In Vorarbeiten konnte das IfADo-Team zeigen, dass die EDI3-Konzentration bei einem Teil der HER2+ Brustkrebspatientinnen besonders hoch ist. Wurde EDI3 im Labor gehemmt, schwächte dies die Brustkrebszellen. „Wir werden untersuchen, ob eine gezielte Hemmung von EDI3 die Antitumor-Wirkung der bekannten HER2-Brustkrebsmedikamente verbessert. Zudem werden wir prüfen, welche Effekte die EDI3-Hemmung auf Tumorzellen hat, die gegen die bekannte Therapie resistent sind“, erklärt Projektleiterin Dr. Rosemarie Marchan.

Neben der Erforschung von EDI3 als mögliches therapeutisches Ziel bei HER2+ Brustkrebs gibt es noch viele weitere offene Fragen, was die Rolle von EDI3 bei dieser Brustkrebsunterart angeht. Unklar ist beispielsweise welche Signalwege in den spezifischen HER2+ Krebszellen die hohen EDI3-Konzentrationen verursachen und wie genau das Enzym reguliert wird. Die Rolle anderer [Enzyme](#) und Produkte im Cholin-Stoffwechselweg werden die Forschenden ebenfalls untersuchen.

Dazu werden sie Experimente in Tumorgewebe von Brustkrebspatientinnen, Brustkrebszelllinien und Maus-Tumormodellen durchführen.

Hintergrund Projekt:

Der Projektstitel lautet „Die Glycerophosphodiesterase EDI3 und der Cholinstoffwechsel als Behandlungsziel bei HER2+ Brustkrebs“. Das Projekt wird von der Deutschen Krebshilfe für die kommenden drei Jahre gefördert. Das IfADo kooperiert dabei mit der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, die Gewebeproben von Brustkrebspatientinnen zur Verfügung stellt, und mit dem Dortmunder Lead Discovery Center, das pharmakokinetische Messungen und Analysen im Plasma von Mäusen durchführen wird.

Hintergrund EDI3:

EDI3 steht für Endometrial carcinoma differential 3. Die Glycerophosphodiesterase spaltet Glycerophosphocholin zu Cholin und Glycerol-3-phosphat. Beide Stoffe stellen zentrale Zwischenprodukte für verschiedene Stoffwechselwege dar, beispielsweise für den Cholin-, Fett- oder Zuckerstoffwechsel. IfADo-Forschende konnten 2012 zusammen mit einem internationalen Team EDI3 erstmals charakterisieren. Weiterhin zeigten sie, dass das Enzym bei der [Metastasierung](#) von Endometrium- und Eierstockkrebs relevant ist, indem es die Zellwanderung beeinflusst.

Das Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo) umfasst die Forschungsbereiche Ergonomie, [Immunologie](#), Psychologie & Neurowissenschaften und Toxikologie. Die rund 220 Beschäftigten erforschen Potenziale und Risiken moderner Arbeit auf lebens- und verhaltenswissenschaftlicher Grundlage. Das IfADo ist Mitglied der Leibniz-Gemeinschaft, die 96 selbstständige Einrichtungen umfasst. Finanziert wird das Institut durch eine gemeinsame institutionelle Förderung von Bund und Land sowie aus Drittmitteln.

Weitere Informationen:

<https://www.ifado.de/2020/11/09/brustkrebs-krebshilfe/> Meldung auf IfADo-Website mit EDI3-Übersichtsgrafik