

## Mögliche neue Therapien für Darmkrebs: Progressionsmodell einer BrafV600E-induzierten Tumorgenese

**Wissenschaftler des Klinikums rechts der Isar der TU München haben gemeinsam mit Kollegen genetische Veränderungen entdeckt, die bestimmten Typen des Darmkrebses zugrunde liegen. Ihre Erkenntnisse halfen ihnen, Krebsmedikamente zu identifizieren, die Prozesse bei der Entstehung von Tumoren spezifisch hemmen können. Die Forschungsergebnisse sind Schritte hin zu einer personalisierten Krebstherapie, die auf dem genetischen Profil der Tumoren individueller Personen basiert. Die Studie wurde in der aktuellen Ausgabe der Fachzeitschrift Cancer Cell veröffentlicht.**

Jedes Jahr erkranken mehr als eine Million Menschen weltweit an Darmkrebs, der eine der häufigsten Todesursachen bei Krebspatienten ist. Bei einem von zehn Darmtumoren liegt eine Mutation im sogenannten BRAF-Gen vor, das häufig auch beim Melanom (schwarzer Hautkrebs) mutiert ist. Während beim Melanom eine therapeutische Hemmung des mutierten BRAF bereits erfolgreich eingesetzt wird, ist eine entsprechende Behandlung beim Darmkrebs bisher wirkungslos.

"Unser Ziel war es, zunächst molekulare Prozesse zu entdecken, die der Krebsentstehung zugrunde liegen und therapeutisch angegriffen werden können", sagt Prof. Roland Rad von der II. Medizinischen Klinik am Klinikum rechts der Isar und vom Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg. "Unsere Forschung an genetisch manipulierten Mäusen zeigte, wie verschiedene Gene zusammenwirken, um einen bestimmten Darmkrebs-Typ auszulösen. Wir haben wichtige "Akteure" entdeckt, die Reihenfolge ihres Auftretens aufgezeigt und die molekularen Prozesse entschlüsselt, wie sie relativ gutartiges Zellwachstum in bösartigen Krebs verwandeln."

Das Team untersuchte die Entstehung von BRAF-assoziiertem Darmkrebs in Mäusen. Sie ersetzten dabei das BRAF-Gen in den Tieren mit einer mutierten Genversion, die bei menschlichen Tumoren vorkommt. Mäuse mit dem mutierten BRAF-Gen entwickelten zunächst hyperplastische Darmpolypen, die sich dann in bösartige Tumoren verwandelten.

In den Tieren mit Mutation entdeckten die Forscher eine Reihe von genetischen Veränderungen, die sequentiell auftreten und die Entstehung von Darmkrebs in verschiedenen Entwicklungsstadien antreiben. Manche dieser Veränderungen aktivieren Gene wie BRAF, wodurch diese zu Krebsgenen werden. Andere Gene, die natürlicherweise die Krebsentstehung hemmen, werden hingegen inaktiviert.

"Das Verständnis für die genetischen Veränderungen in verschiedenen Typen des Darmkrebses wird in Zukunft die therapeutische Entscheidungsfindung beeinflussen", sagt Prof. Allan Bradley vom Wellcome Trust Sanger

Institut in Cambridge. "Durch die Möglichkeit, ganz bestimmte Veränderungen in das Mausgenom einzubringen, können wir die Funktion von Krebsgenen untersuchen und Modellsysteme auf Organismus-Ebene für die unterschiedlichen Unterarten des Darmkrebses erschaffen. Solche Mausmodelle haben auch zunehmende Bedeutung bei der Testung von neuen Krebsmedikamenten, bevor man diese beim Menschen einsetzt." Wie sich zeigte, reagierten die Tumoren der Maus sehr ähnlich auf Medikamente wie die menschlichen BRAF-mutierten Tumoren.

Die Forscher untersuchten eine Vielzahl von Substanzen auf ihre Fähigkeit, das Wachstum von Tumoren der Maus und von menschlichen Darmkrebszellen zu hemmen. Sie fanden mehrere Medikamente, die allein oder in Kombination gute Wirkung zeigten. Dies ist ermutigend, denn es bedeutet, dass auch potentielle Alternativ-Therapien zur Verfügung stehen, wenn sich Resistenzen gegenüber den zunächst eingesetzten Medikamenten entwickeln.

"Unsere Ergebnisse zeigen, wie man durch die Kombination von genetischer Information und der systematischen Suche nach Medikamenten neue zielgerichtete Behandlungsstrategien entwickeln kann", sagt PD Dr. Dieter Saur, II. Medizinische Klinik am Klinikum rechts der Isar. "Unser Ziel ist es, die Krebstherapie in Zukunft bestmöglich auf die genetischen Veränderungen in den Tumoren des jeweiligen Patienten abzustimmen."

#### **Literaturhinweis:**

A Genetic Progression Model of BrafV600E-Induced Intestinal Tumorigenesis Reveals Targets for Therapeutic Intervention, Cancer Cell (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2013.05.014>

#### **Beteiligte Zentren:**

- II. Medizinische Klinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, 81675 München, Deutschland
- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), 69120 Heidelberg, Deutschland
- Wellcome Trust Sanger Institute, Genome Campus, Hinxton/Cambridge CB10 1SA, Vereinigtes Königreich
- Instituto de Medicina Oncológica y Molecular de Asturias (IMOMA), 33193 Oviedo, Spanien
- Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria, 39011 Santander, Spanien
- Institut für Pathologie, Ludwig-Maximilians-Universität, 80337 München, Deutschland
- Department of Veterinary Medicine, University of Cambridge, CB3 0ES Cambridge, Vereinigtes Königreich
- Instituto Universitario de Oncología, Universidad de Oviedo, 33006 Oviedo, Spanien
- Department of Immunology and Oncology, Centro Nacional de Biotecnología/CSIC, 28049 Madrid, Spanien
- School of Pathology and Laboratory Medicine, University of Western Australia, WA 6009, Australien

*Quelle: Klinikum rechts der Isar*