

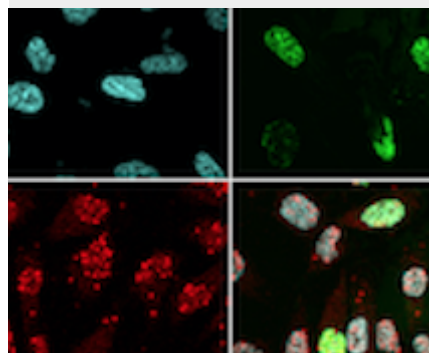
Prostatakarzinom: CHD1-Mutation als Biomarker für den Einsatz von PARP-Inhibitor?

Einen möglichen neuen Ansatzpunkt beim Prostatakarzinom hat eine Gruppe von Forschern unter der Leitung von Prof. Dr. Steven Johnsen, Göttingen, entdeckt: Veränderungen am Gen CHD1 könnten als potentielle Biomarker für eine gezielte Behandlung von Patienten mit Prostatakrebs genutzt werden. Die Ergebnisse der Studie sind in EMBO reports veröffentlicht (1).

Die Forscher fanden heraus, dass eine besonders häufige genetische Veränderung, der Verlust von CHD1, die betroffenen Tumorzellen für bestimmte Therapieformen empfindlich macht. Das CHD1-Gen ist in 15 bis 27% aller Prostatatumore mutiert. Eine solche Mutation bedeutet für die Patienten häufig, dass der Tumor besonders aggressiv wächst. Die Forscher entdeckten nun, dass Zellen mit verringerten Mengen an CHD1-Protein ein besonderes Handicap aufweisen: Sie sind kaum noch in der Lage, Schäden an ihrem Erbgut zu reparieren. Die Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, dass das CHD1-Protein die DNA um Bruchstellen herum auflockert und damit den Zugang von Reparaturproteinen ermöglicht. Wenn also das CHD1-Protein aufgrund des Gendefektes fehlt, bleiben die Bruchstellen für den Reparaturmechanismus unzugänglich. Ein solcher Reparaturdefekt kann dazu führen, dass weitere Mutationen und Veränderungen des Tumorerbguts entstehen und der Tumor noch aggressiver wächst.

Der Reparaturdefekt bedeutet aber auch eine besondere Chance im Hinblick auf die Behandlung. Denn Prostatakrebszellen mit wenig CHD1-Protein erwiesen sich als besonders empfindlich gegenüber Chemotherapeutika, die DNA-Brüche verursachen.

Lokalisation von CHD-Protein an DNA-Brüchen (in rot, u.l.) im Zellkern (mit blau gefärbt, o.l.) von Prostatakarzinomzellen. © umg/johnsen



"Noch sind dies Befunde aus der Grundlagenforschung. Aber ärztliche Kolleginnen und Kollegen sind sehr daran interessiert, gemeinsam mit uns die Befunde in die klinische Anwendung zu führen. Wir stehen dazu bereits mit einem Pharmaunternehmen in Kontakt", sagt Prof. Johnsen, der Seniorautor der Publikation.

Anknüpfen wollen die Göttinger Krebsforscher mit ihren weiteren Untersuchungen an die Erkenntnisse von anderen Studien, in denen bereits gezeigt wurde, dass **auch Zellen anderer Tumoren ebenfalls Defekte** in genau dem **Reparatur-Signalweg** aufweisen, der beim Verlust des CHD1-Gens bei Prostatakrebs fehlgeschlagen ist. Dabei handelt es sich um den Weg der sogenannten **homologen Rekombination** (HR). Bekannt ist zudem, dass solche Krebszellen der Brust und der Eierstöcke empfindlich auf sogenannte PARP-Inhibitoren reagieren.

Unter der Therapie mit **PARP-Inhibitoren** sterben Krebszellen durch nicht-reparierte DNA-Schäden ab, weil sie häufig keine anderen Reparaturmechanismen als Alternative haben. Normale Zellen des Körpers dagegen verfügen über weitere Mechanismen, um DNA-Schäden zu reparieren, selbst wenn sie mit solchen Medikamenten behandelt werden.

Ein vielversprechender PARP-Inhibitor, Olaparib, ist als Medikament für die Behandlung von bestimmten Eierstocktumoren bereits zugelassen. Einige andere, ähnliche Substanzen werden zur Zeit im Hinblick auf ihre Wirksamkeit in verschiedenen Krebsarten getestet. Hierzu gehören auch Tumore der Prostata. In einer bereits veröffentlichten Studie (2) wurde unter der Behandlung mit Olaparib das Überleben von Patienten mit metastasierenden Prostatatumoren verlängert. Dies galt insbesondere dann, wenn sie genetische Veränderungen im HR Reparatur-Signalweg aufwiesen.

"Wünschenswert wären nachträgliche Analysen am CHD1 Gen in Patientenproben mit metastasierenden Prostatatumoren. Vielleicht kann CHD1 als Biomarker dienen. Möglicherweise könnten wir in Zukunft auf diese Art gerade diejenigen Patienten finden, denen wir mit PARP-Inhibition eine bessere und gezielte Therapie anbieten können", sagt Prof. Johnsen.

Quelle: Universitätsmedizin Göttingen

Literatur:

(1) Vijayalakshmi Kari, Wael Mansour, Sanjay K. Raul et al.

Loss of CHD1 causes DNA repair defects and enhances prostate cancer therapeutic responsiveness.

EMBO Rep. 2016 Sep 5. pii: e20164235; DOI: 10.15252/embr.201642352.

www.embo.org/news/press-releases/2016/a-gene-defect-as-a-potential-gateway-for-targeted-prostate-cancer-therapy

(2) Mateo J, Carreira S, Sandhu S et al.

DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer.

N Engl J Med 2015;373:1697-708. DOI: 10.1056/NEJMoa1506859

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1506859#t=article>