

## RANKL-Blockade zur Prävention von BRCA-mutiertem Brustkrebs

**Genetisch bedingter Brustkrebs kann durch die Blockade des Knochengens RANKL weitgehend verhindert werden, wie aktuelle Forschungsergebnisse zeigen (1). Ein bereits erhältliches Medikament, Denosumab, könnte rasch verfügbar sein - als erstes Brustkrebs-Präventionsmedikament.**

Eine von acht Frauen wird im Laufe ihres Lebens mit der Diagnose „Brustkrebs“ konfrontiert. Zu den Hauptursachen zählen die Einnahme künstlicher Hormone und andere Umwelteinflüsse. Brustkrebs kann aber auch familiär vererbt werden, häufig durch eine Mutation des Gens BRCA1. Die bekannteste Frau mit einer BRCA1 Mutation ist die US Schauspielerin Angelina Jolie. Sie hatte sich im Jahr 2013 öffentlich zur Entfernung ihrer beiden Brüste bekannt. Tatsächlich haben Frauen mit einer Mutation des BRCA1-Gens ein dramatisch hohes Lebenszeitrisiko für Brustkrebs von bis zu 80%. Dazu kommt, dass der Krebs oft in jüngeren Jahren und in einer sehr aggressiven Form auftritt, das Durchschnittsalter liegt bei 40 Jahren.

Im Jahr 2010 entdeckte die Gruppe von Josef Penninger, dem wissenschaftlichen Direktor des IMBA - Institut für Molekulare Biotechnologie der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, dass Sexualhormone Brustkrebs auslösen können - über zwei Proteine des Knochenstoffwechsels namens RANK und RANKL (Schramek et al., Nature). RANK/RANKL übersetzen die Information der Sexualhormone und senden den Brustzellen ein Signal, das diese zum Wachstum anregt. Dies passiert in jeder Frau in der Schwangerschaft und während des Menstruationszyklus. Überschießt das Signal jedoch, kann es zu unkontrolliertem Wuchern der Brustzellen kommen.

Die Wissenschaftlerin Verena Sigl aus Penningers Forschungsgruppe machte nun die Entdeckung, dass RANKL auch bei genetisch bedingtem Brustkrebs durch ein mutiertes BRCA1-Gen der entscheidende Faktor für das Ausbrechen von Krebs ist. In ihrer Studie verglich die Forscherin Mäuse, die eine Mutation am BRCA1-Gen trugen. In einer Linie waren RANK/RANKL aktiv. In der Brust entwickelten sich Karzinome und höhergradig maligne Veränderungen, die Vorstufen des Karzinoms. In der anderen Linie aber, in der RANK genetisch blockiert war, konnten bei keiner einzigen Maus Karzinome entdeckt werden und auch sonst kam es deutlich seltener zu malignen Veränderungen. Um die Übertragbarkeit ihrer Ergebnisse auf den Menschen zu überprüfen, isolierten die Wissenschaftler - gemeinsam mit Forschern der MedUni Wien und aus Toronto - Brustgewebezellen von Frauen, die sich aufgrund ihrer BRCA1-Mutation einer präventiven Brustamputation unterzogen hatten. Nachdem RANK blockiert wurde, zeigte sich auch in der menschlichen Zellkultur, dass Wachstum und Ausbreitung der Brustgewebezellen stark vermindert waren. Diese Beobachtung bestätigte das enorme Potenzial einer Anti-RANKL-Behandlung für die Krebsprävention beim Menschen. Außerdem wurde gezeigt, dass genetische Varianten von RANK mit höherem Brustkrebsrisiko einhergehen - getestet bei mehr als 15.000 Frauen mit BRCA1-Mutationen.

„Unsere Erkenntnis ist auch deshalb so spannend, weil es bereits ein Medikament gegen RANKL auf dem Markt gibt - Denosumab. Es ist ein Antikörper mit sehr geringen Nebenwirkungen, der fest an RANKL bindet und dadurch seine Aktionsfähigkeit hemmt“, erläutert Sigl. Derzeit wird das Medikament bei Knochenmetastasen und bei Osteoporose verschrieben, nach der Entdeckung von Sigl könnte es zur Brustkrebs-Prävention bei BRCA1-Mutationsträgerinnen eingesetzt werden.

Wissenschaftler an der Universität Baltimore in den USA haben den präventiven Einsatz von Denosumab bereits

bei Mäusen getestet. Die vorliegende Studie beschreibt die Ergebnisse: Mäuse, die alle BRCA1-Mutationen trugen, wurden in zwei Gruppen geteilt. Die eine Gruppe erhielt das Maus-Äquivalent von Denosumab zur Prävention, die andere nicht. In der behandelten Gruppe konnten auch nach längerer Beobachtung fast keine malignen Veränderungen im Brustgewebe beobachtet werden. Mäuse der unbehandelten Gruppe erkrankten an Brustkrebs.

„Eine Brustkrebs-Prävention mittels RANKL-Blockade könnte nach diesen Ergebnissen möglich sein“, ist Penninger überzeugt. Auch deshalb, weil es ein bereits zugelassenes Medikament gibt und dieses bereits erfolgreich von Brustkrebspezialisten in Wien eingesetzt wird. Der nächste Schritt sind sorgfältige klinische Studien, um die Wirksamkeit beim Menschen zu bestätigen. Danach könnte jede Frau, die positiv auf eine BRCA1-Mutation getestet ist, Denosumab zur Prävention einnehmen, um ihr dramatisch erhöhtes Brustkrebsrisiko zu senken. Unter diesem Gesichtspunkt wären schwerwiegende Eingriffe, wie eine doppelte Brustamputation im Fall von Angelina Jolie, vermeidbar.

Penninger sieht sogar noch ein breiteres Anwendungsspektrum: „Wir haben ja gezeigt, dass RANK/RANKL auch in Sexualhormon-abhängigem Brustkrebs eine kritische Rolle spielen. Wenn das Prinzip dann bei Hochrisiko-Patientinnen funktioniert, könnte es vielleicht auch für alle anderen Frauen wirksam sein. Die Tür zur Brustkrebsprävention haben wir nach diesen Erkenntnissen jedenfalls geöffnet und die notwendigen klinischen Studien können aufgrund des zugelassenen Medikaments sehr rasch beginnen.“

Quelle: IMBA - Institut für Molekulare Biotechnologie der Österreichischen Akademie der Wissenschaften GmbH

#### Literatur:

(1) Sigl V, Owusu-Boaitey K, Penninger J et al. RANKL/RANK control Brca1 mutation-driven mammary tumors. *Cell Research* 2016.