

Medienmitteilung, 11. Dezember 2012

## **Verhinderung der Therapieresistenz bei unheilbarem, metastasierendem Brustkrebs mittels Kombinationstherapie**

Wissenschaftler des Friedrich Miescher Instituts for Biomedical Research haben in hervorragender Zusammenarbeit mit Kollegen aus der Industrie herausgefunden, wie es bei der Behandlung des unheilbaren, metastasierenden Brustkrebses zum Auftreten von Resistenzmechanismen kommt und Strategien vorgeschlagen, um diese Mechanismen mithilfe einer Kombinationstherapie zu verhindern. Diese Forschungsergebnisse sind in der jüngsten Ausgabe von *Cancer Cell* veröffentlicht worden.

Unter den verschiedenen Typen von Brustkrebs sind die dreifach negativen Formen besonders bösartig: Sie betreffen jüngere Frauen, metastasieren besonders leicht, sind schwieriger zu behandeln und bei ihrer Behandlung bildet sich rascher eine Therapieresistenz aus. Sie sind dreifach negativ, weil die sonst üblichen Veränderungen, die den Brustkrebs auslösen, nicht nachweisbar sind: die Hochregulierung der Rezeptoren für Östrogen und Progesteron sowie die Aktivierung des Onkogens HER2/Neu. Das Nichtvorhandensein dieser Veränderungen ist ein wesentliches Charakteristikum der dreifach negativen Brustkrebstypen. Was genau auf molekularer Ebene in diesen Tumorzellen passiert, ist jedoch nach wie vor ungeklärt. Daher ist ein besseres Verständnis der Mechanismen der Tumorbiologie dringend erforderlich, um die Therapieoptionen für die betroffenen Patientinnen zu verbessern.

Wissenschaftler des Friedrich Miescher Instituts for Biomedical Research (FMI) und der Novartis Institutes for BioMedical Research (NIBR) in Basel haben nun hochinteressante neue Erkenntnisse über die molekularen Mechanismen bei dreifach negativem Brustkrebs gewonnen. In der heute erschienenen Ausgabe der angesehenen wissenschaftlichen Zeitschrift *Cancer Cell* zeigen die Forscher detailliert auf, wie sich die Therapieresistenz entwickelt, und wie sich diese durch eine Kombinationstherapie auf Basis dieser Mechanismen verhindern lässt.

Eine der häufigsten hyperaktivierten Signalkaskaden bei Krebs ist der PI3K/mTOR-Signalübertragungsweg. Erwartungsgemäss wurden bereits zahlreiche Inhibitoren, die an den verschiedenen Knotenpunkten dieses Signalwegs ansetzen, entwickelt und werden bereits in klinischen Studien getestet. Die Wirksamkeit dieser Inhibitoren wird allerdings durch Resistenzmechanismen, die sich während der Behandlung entwickeln, gemindert. Mohamed Bentires-Alj und seine Mitautoren zeigen in ihrer Arbeit, dass die Hemmung des PI3K-Signalübertragungswegs zu einer Aktivierung eines parallelen Signalwegs, des JAK2/STAT5-Signalwegs, führt. Dieser Signalübertragungsweg wiederum stimuliert die Zellproliferation und -migration – zwei für Krebs charakteristische Ereignisse, die es zu hemmen bzw. zu verhindern gilt. Dieser Effekt wird vor allem durch einen sezernierten Faktor, das IL-8, ausgelöst. Darüber hinaus konnte das Forscherteam zeigen, dass dieser Resistenzmechanismus besonders häufig bei dreifach negativen Brustkrebstypen aktiviert wird. Wenn die Wissenschaftler durch die gleichzeitige Hemmung beider Signalübertragungswege die Resistenzmechanismen unterdrückten, begannen die Brustkrebszellen abzusterben, das Tumorstadium wurde eingedämmt und die Metastaserate nahm sowohl in Zelllinien als auch in Tumormodellen in der Maus ab.

Für eine zukünftige Therapie des dreifach negativen Brustkrebses könnten sich diese Ergebnisse auf zwei Ebenen auswirken. Erstens sollte IL-8 ein exzellenter Marker sein, um festzustellen, ob durch die Therapie mit PI3K/mTOR-Inhibitoren die Resistenzmechanismen

ausgelöst werden. Und zweitens liefert die Studie für diese Fälle eine logische Grundlage für eine Kombinationstherapie bestehend aus PI3K/mTOR- und JAK2/STAT5-Inhibitoren, die an beiden Signalwegen ansetzt.

«Um Krebs heilen zu können, ist es entscheidend, den ‚Schaltplan‘ der Krebszellen zu verstehen und welchen Einfluss die Signaltransduktionswege bei der Metastasierung haben. In unserer Studie haben wir grundlegende Erkenntnisse zu den Mechanismen bei metastasierendem Brustkrebs angewendet, um eine potenzielle Therapie für eine derzeit unheilbare Krankheit zu entwickeln», sagte Bentires-Alj. Er betont, dass «diese Arbeit ein hervorragendes Beispiel dafür ist, wie eine akademische Einrichtung, die Grundlagenforschung betreibt, und die Industrie zusammenarbeiten können, um einen unerfüllten medizinischen Bedarf zum Nutzen der Patienten zu decken.»

### **Kontakt**

Dr. Mohamed Bentires-Alj, bentires@fmi.ch, Tel. +41 61 697 40 48

### **Originalpublikation**

Britschgi A, Andraos R, Brinkhaus H, Klebba I, Romanet V, Müller U, Murakami M, Radimerski T, Bentires-Alj M. (2012) JAK2/STAT5 inhibition circumvents resistance to PI3K/mTOR blockade: A rationale for cotargeting these pathways in metastatic breast cancer. *Cancer Cell*

### **Über das FMI**

Das Friedrich Miescher Institut für Biomedizinische Forschung (FMI) in Basel, Schweiz, ist ein weltweit führendes Forschungszentrum im Bereich Life Sciences. Es wurde 1970 von zwei Basler Pharmaunternehmen gegründet und wird heute von der Novartis Research Foundation unterstützt. Das FMI befasst sich mit biomedizinischer Grundlagenforschung. Zu seinen Kompetenzbereichen zählen die Neurobiologie, die Krebsmechanismen (einschliesslich der Signalübertragungswege) und die epigenetischen Mechanismen der Stammzellenentwicklung und Zelldifferenzierung. Das Institut beschäftigt derzeit 320 Mitarbeitende. Das FMI bietet Doktoranden und Postdoktoranden aus der ganzen Welt Ausbildungsmöglichkeiten im Bereich der biomedizinischen Forschung. Es ist darüber hinaus der Universität Basel angegliedert. Seit 2004 steht das FMI unter der Leitung von Professorin Susan Gasser.