

Medienmitteilung, 12. August 2015

Verbreitete Brustkrebsmutation führt zu Tumorheterogenität

Die Frage, wie Tumorheterogenität – das Vorliegen verschiedener Tumorzellpopulationen innerhalb eines Tumors – entsteht, ist für viele Forscher eines der wichtigsten Zukunftsthemen der Krebsforschung. Mohamed Bentires-Alj und seine Forschungsgruppe am Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research haben identifiziert, wie die bei menschlichem Brustkrebs am häufigsten verbreitete Mutation zu Tumorheterogenität führt. Die Mutation der PI3-Kinase veranlasst die Zellen, in einen stammzellartigen, dedifferenzierten Zustand zurückzukehren, aus dem Tumoren mit Zellen unterschiedlicher Linien entstehen können. Die Ergebnisse wurden in *Nature* veröffentlicht.

Sandra Ziegler Handschin
Kommunikation
Maulbeerstrasse 66
CH-4058 Basel

T +41 61 696 15 39
F +41 61 697 39 76

sandra.ziegler@fmi.ch
www.fmi.ch

Brustkrebs ist nicht gleich Brustkrebs. Schon seit einer Weile weiss man, dass Tumorwachstum und -entwicklung von Patientin zu Patientin unterschiedlich verlaufen. Diese Diversität hat zur Entwicklung individuell angepasster Behandlungsansätze geführt, welche sehr vielversprechend sind. Kürzlich entdeckten Forschende jedoch, dass ein einzelner Tumor aus zahlreichen Zelltypen besteht, die verschiedene Mutationen und unterschiedliche Entwicklungspotenziale aufweisen. Manche dieser Zellen unterscheiden sich nur geringfügig voneinander, andere erheblich. Einige sind bedeutend häufiger anzutreffen als andere, und alle sprechen unterschiedlich auf die Behandlung an. Vor allem aber hat dies wichtige Konsequenzen für die Diagnose und die Behandlung von Krebserkrankungen. Bislang ist jedoch sehr wenig darüber bekannt, wie diese Tumorheterogenität zustande kommt.

In einer in *Nature* veröffentlichten Studie haben Mohamed Bentires-Alj und seine Forschergruppe am Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research jetzt gezeigt, wie eine verbreitete Brustkrebsmutation zu Tumorheterogenität führen kann.

«Heterogenität ist eines der wichtigsten und klinisch relevantesten Themen in der Entwicklungsbiologie, und der Stammzell- und Krebsforschung. Bereits Darwin erwähnte in der «Entstehung der Arten» ein Experiment, das zeigt, dass Diversität Gemeinschaften produktiver machen kann. Dies ist vergleichbar damit, wie sich die Tumorheterogenität auf Prognose, Therapieerfolg und Metastasenbildung auswirkt. Faktoren, die die «Fitness» von Krebszellen steigern, sind für die Patienten eindeutig von Nachteil», so Bentires-Alj.

Eine der häufigsten Veränderungen im menschlichen Brustkrebsgewebe ist die Aktivierung des sogenannten PI3-Kinase-Signalwegs. Bei rund 70% der Brustkrebspatientinnen ist dieser Signalweg zu aktiv. In 20 bis 40% dieser Fälle bewirkt eine spezifische Mutation in einer der Untereinheiten der PI3-Kinase – PIK3CA^{H1047R} – eine ständige Aktivierung des Proteins.

Shany Koren, Doktorandin in Bentires-Aljs Arbeitsgruppe, verfolgte zusammen mit Kollegen das Schicksal von Tumorzellen mit dieser Mutation und konnte so das Potential der Zellen eruieren, heterogene Tumoren zu bilden. «Wir stellten fest, dass die Mutation Zellen, die bereits einer bestimmten Schicht des Brustgewebes zugeordnet waren, wieder in einen stammzellenartigen Zustand zurückversetzte», erklärte Koren. «Diese dedifferenzierten Zellen entwickelten sich danach zu verschiedenen Zelllinien und induzierten so die Bildung von Tumoren, die verschiedene Zelltypen enthielten.»

Wenngleich die Tumoren anfangs alle die gleiche Mutation aufwiesen, verlief die weitere Zellentwicklung nach der Dedifferenzierung sehr unterschiedlich und die Tumoren, die sich entwickelten, waren heterogen. Dies galt auch für ihre Prognose.

«Dies ist ein erster Hinweis darauf, wie aus Zellen mit PIK3CA-Mutation ein heterogener Tumor entstehen kann», stellte Bentires-Alj fest. «Damit kennen wir, die ersten Schritte bei der Entstehung von heterogenen, multilinearen Tumoren. Jetzt brauchen wir noch ausgereifere Methoden, um die Entwicklung dieser Zellen während dem Tumorwachstum zu verfolgen. Wodurch entsteht das unterschiedliche Ergebnis? Welche Rolle spielen sekundäre Mutationen? Sind Interaktionen mit der Tumorumgebung im Spiel? Dies müssen wir in Erfahrung bringen, um weitere Erkenntnisse für Diagnose und Behandlung zu gewinnen, und um diese zu verbessern.»

Kontakt

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

Das Labor von Dr. Bentires-Alj befasst sich mit den grundlegenden molekularen Mechanismen, die die Entwicklung von normalen und neoplastischen Brustzellen, von Metastasen und Resistenzen gegen zielgerichtete Therapien steuern.

Originalpublikation

Koren S, Reavie L, Pinto do Couto J, De Silva D, Stadler MB, Roloff T, Britschgi A, Eichlisberger T, Kohler H, Aina O, Cardiff RD, Bentires-Alj M* (2015) PIK3CA^{H1047R} induces multipotency and multi-lineage mammary tumours. Nature

Über das FMI

Das Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research (FMI) in Basel ist ein weltweit anerkanntes Spitzenforschungsinstitut für Grundlagenforschung in den biomedizinischen Wissenschaften. Die Forschung am FMI fokussiert sich auf die Bereiche Neurobiologie, Wachstumskontrolle und Signalwege, sowie Epigenetik. Zurzeit arbeiten rund 320 Mitarbeitende am FMI. Das FMI leistet einen wichtigen Beitrag zur Aus- und Weiterbildung von Forschenden: Sein PhD Student Program und sein Postdoctoral Training gehören zu den besten auf der Welt. Als unabhängige Stiftung ist das FMI sowohl mit den Novartis Institutes for BioMedical Research als auch mit Universität Basel affiliert. Seit 2004 leitet Prof. Susan Gasser das Institut.