

Nr. 09

25. Februar 2016 (NP/Sel)

Bauchspeicheldrüsenkrebs: Enzym macht Tumoren resistent

Forscher im Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und im Stammzellinstitut HI-STEM in Heidelberg entdeckten, warum manche Tumoren der Bauchspeicheldrüse so resistent gegen die Behandlung sind. Es zeigte sich, dass die Tumorzellen größere Mengen eines Enzyms produzieren, das viele Medikamente abbaut und das eigentlich in der Leber vorkommt. Blockierten die Forscher das Enzym, waren die Krebszellen wieder empfindlich gegenüber der Therapie. Zudem entwickelten die Wissenschaftler einen in der Klinik gut umsetzbaren Test, mit dem sich drei Tumortypen mit unterschiedlichem Krankheitsverlauf nachweisen lassen.

Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs (Pankreastumoren) sind mit einer schlechten Prognose konfrontiert: Oft bleiben ihnen nach der Diagnose nur noch wenige Monate Zeit. Das liegt meist daran, dass die Erkrankung häufig erst entdeckt wird, wenn der Tumor bereits metastasiert hat und zu diesem Zeitpunkt eine Operation nicht mehr sinnvoll ist. Außerdem sind viele der Tumoren resistent gegenüber Chemotherapien. Seit kurzem ist bekannt, dass es drei verschiedene Typen von Pankreastumoren gibt. Sie unterscheiden sich in ihrer Aggressivität, aber auch in ihrem Ansprechen auf Medikamente, wie ein Forscherteam um Andreas Trumpp und Martin Sprick vom DKFZ und vom Stammzell-Institut HI-STEM gGmbH, einer Partnerschaft des DKFZ und der Dietmar Hopp Stiftung, nun herausfand.

Die Forscher stellten fest, dass Zellen des resistenten Subtyps verstärkt das Enzym CYP3A5 produzieren, welches normalerweise in der Leber aktiv ist. „Die Pankreas-Tumorzellen machen sich diese Enzymkaskade zunutze und bauen damit Medikamente ab, bevor sie überhaupt wirken können“, berichtet die Erstautorin Elisa Noll. „So sind sie gegen viele derzeit verwendete Krebsmedikamente resistent.“ Martin Sprick ergänzt: „Es ist uns bereits gelungen, das Enzym in den Tumorzellen und sogar in tumortragenden Mäusen gezielt zu blockieren, und die Zellen dadurch für die Medikamente wieder empfindlich zu machen. Wir hoffen nun, Substanzen zu finden, die wir auch beim Patienten einsetzen können.“

Die CYP3A5-vermittelte Medikamentenresistenz kann bei Krebszellen auch erst im Laufe der Behandlung auftreten. „Circa zwanzig Prozent der Pankreastumoren sind durch die Produktion dieses Enzyms von vornherein resistent. Wir gehen aber davon aus, dass die sekundäre Resistenz bei noch wesentlich mehr Patienten eine Rolle spielt“, so Sprick. Der Grund für diese Annahme ist, dass bei längerer Gabe des Medikaments Paclitaxel zuvor sensitive Tumorzellen plötzlich vermehrt CYP3A5 produzierten und dann nicht mehr auf die Behandlung ansprachen.

Auch in anderen Tumoren, wie zum Beispiel dem Magenkarzinom oder Leberkrebs, fanden die Forscher Hinweise auf eine CYP3A5-vermittelte Medikamentenresistenz. Möglicherweise ist dieser bislang unbekannt Mechanismus auch Ursache für das Scheitern einzelner klinischer Studien. Das möchte die Forschergruppe nun in Zusammenarbeit mit dem Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg, einer gemeinsamen Einrichtung des DKFZ mit dem Universitätsklinikum Heidelberg, untersuchen.

Um heraus zu finden, ob ein Patient am primär resistenten Pankreaskarzinom erkrankt ist, haben die Wissenschaftler auch Marker für die Diagnostik entwickelt. In Zusammenarbeit mit dem Europäischen Pankreaszentrum und der Pathologie des Universitätsklinikums Heidelberg untersuchten sie den molekularen Aufbau einer großen Anzahl an

Bauchspeicheldrüsentumoren. Die aus diesen Tumoren gezüchteten Zelllinien produzierten je nach Tumorsubtyp entweder das Protein KRT81 oder HNF1A, beziehungsweise keines der beiden. Diese Marker können die Wissenschaftler nun mittels Antikörper-Färbung schnell und zuverlässig in Patientenproben nachweisen.

Bisher ist eine Klassifizierung der Pankreastumoren in der Klinik schwierig umzusetzen, was dazu führt, dass die meisten Patienten die gleiche Behandlung erhalten. „Diese Marker ermöglichen es nun, verschiedene Typen von Bauchspeicheldrüsentumoren in der Routinediagnostik zu unterscheiden und möglicherweise die Behandlung entsprechend abzustimmen“, erläutert Andreas Trumpp. „Das Ziel ist Patienten durch die bessere Diagnostik eine erfolgreichere individualisierte Behandlung anbieten zu können.“

Diese Arbeiten wurden durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) unterstützt.

Elisa M Noll, Christian Eisen, Albrecht Stenzinger, Elisa Espinet, Alexander Muckenhuber, Corinna Klein, Vanessa Vogel, Bernd Klaus, Wiebke Nadler, Christoph Rösli, Christian Lutz, Michael Kulke, Jan Engelhardt, Franziska M Zickgraf, Octavio Espinosa, Matthias Schlesner, Xiaoqi Jiang, Annette Kopp-Schneider, Peter Neuhaus, Marcus Bahra, Bruno V Sinn, Roland Eils, Nathalia A Giese, Thilo Hackert, Oliver Strobel, Jens Werner, Markus W Büchler, Wilko Weichert, Andreas Trumpp & Martin R Sprick: CYP3A5 mediates basal and acquired therapy resistance in different subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma, Nature Medicine 2016, doi:10.1038/nm.4038

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist mit mehr als 3.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland. Über 1000 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erforschen im DKFZ, wie Krebs entsteht, erfassen Krebsrisikofaktoren und suchen nach neuen Strategien, die verhindern, dass Menschen an Krebs erkranken. Sie entwickeln neue Methoden, mit denen Tumoren präziser diagnostiziert und Krebspatienten erfolgreicher behandelt werden können. Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Krebsinformationsdienstes (KID) klären Betroffene, Angehörige und interessierte Bürger über die Volkskrankheit Krebs auf. Gemeinsam mit dem Universitätsklinikum Heidelberg hat das DKFZ das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg eingerichtet, in dem vielversprechende Ansätze aus der Krebsforschung in die Klinik übertragen werden. Im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), einem der sechs Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung, unterhält das DKFZ Translationszentren an sieben universitären Partnerstandorten. Die Verbindung von exzellenter Hochschulmedizin mit der hochkarätigen Forschung eines Helmholtz-Zentrums ist ein wichtiger Beitrag, um die Chancen von Krebspatienten zu verbessern. Das DKFZ wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft deutscher Forschungszentren.

Ansprechpartner für die Presse:

Dr. Stefanie Seltmann
Leiterin Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg
T: +49 6221 42-2854
F: +49 6221 42-2968
E-Mail: S.Seltmann@dkfz.de

Dr. Sibylle Kohlstädt
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg
T: +49 6221 42 2843
F: +49 6221 42 2968
E-Mail: S.Kohlstaedt@dkfz.de

E-Mail: presse@dkfz.de

www.dkfz.de