

Multiples Myelom: Mutationen machen Krebszellen resistent

Das Multiple Myelom ist eine Krebserkrankung im Knochenmark. Sie führt zu einer übermäßigen Anzahl an bestimmten Immunzellen, den Plasmazellen, die wiederum einen Überschuss an Antikörpern produzieren. Das stört die normale Blutbildung und schwächt die Knochensubstanz. Folgen sind Knochenschmerzen und -brüche sowie Blutarmut und Einschränkungen der Nierenfunktion. Das Multiple Myelom kann zwar mit Medikamenten behandelt werden, allerdings entwickeln sich häufig Resistenzen. Wissenschaftler am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und dem Universitätsklinikum in Heidelberg haben nun herausgefunden, dass bestimmte Mutationen der Grund dafür sein können.

Über die Genetik des Multiplen Myeloms zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist bereits einiges bekannt. So kennt man viele genetischen Veränderungen, die bei der Entstehung der Krankheit eine Rolle spielen. Deutlich weniger ist über den Zeitraum danach bekannt, wenn die Krankheit bereits intensiv behandelt wurde und nur noch wenige Medikamente wirken. Dieses Stadium der Krankheit nennt man refraktär. PD Dr. Marc-Steffen Raab und seine Kollegen am Deutschen Krebsforschungszentrum und am Myelomzentrum des Heidelberger Universitätsklinikums haben sich besonders auf dieses Stadium der Krankheit spezialisiert. So war es das Hauptziel ihrer Studie, mehr über die Mechanismen herauszufinden, die das Multiple Myelom resistent gegen Medikamente machen.

„Wir haben seit 2013 eine umfangreiche Material- und Datenbank von Patienten mit refraktärem Myelom aufgebaut“, erzählt Raab. 50 dieser Proben haben die Wissenschaftler nun in Zusammenarbeit mit Kollegen der Mayo Clinic, USA, mit einem spezifischen Sequenzierungs-Verfahren näher untersucht. Dabei konnten sie Mutationen am so genannten Cereblon-Protein feststellen, das normalerweise die Wirkung des Medikamentes vermittelt. Die Mutation an der Bindungsstelle verhindert, dass das Medikament an das Cereblon-Protein bindet. Die Forscher brachten daraufhin die Mutation in unbehandelte Myelom-Zellen ein. Das führte dazu, dass die zuvor sensitiven Zellen resistent gegen das Medikament wurden. „Damit konnten wir zeigen, dass die gefundenen Mutationen an dieser Bindungsstelle die Resistenz gegen Medikamente verursachen können. Zudem haben wir nachgewiesen, dass die Mutationen meist erst entstehen, nachdem der Patient mit dem Medikament behandelt wurde“, erklären Dr. Martin Kortüm und Dr. Elias Mai, die beiden Erstautoren, das Vorgehen.

Zudem konnten Raab und seine Gruppe feststellen, dass es beim refraktären Myelom mehrfach zu Genveränderungen bei RAS und BRAF kommt. Das sind Proteine, die unter anderem für das Zellwachstum zuständig sind. Mutationen an diesen Stellen führen häufig dazu, dass sich Krebszellen bilden. Inwieweit diese Mutationen die Resistenz gegen Medikamente beeinflussen, muss erst noch überprüft werden.

Die Studie von Raab zeigt jedoch, dass Resistenzmutationen deutlich häufiger bei Patienten auftreten, bei denen sich auch klinisch eine Resistenz gegen die Medikamente zeigt. Auf der Basis dieser Erkenntnisse könnten möglicherweise Tests entwickelt werden, mit denen Ärzte die Wirksamkeit von Medikamenten im Vorfeld abschätzen können.

Diese Studie wurde in enger Kooperation mit der Mayo Clinic in Scottsdale, Arizona und mit der Sektion „Multiples Myelom“ der Uniklinik Heidelberg durchgeführt. Sie wurde vom Max-Eder Programm der Deutschen Krebshilfe gefördert.

Veröffentlichung:

Targeted sequencing of refractory myeloma reveals a high incidence of mutations in CRBN and Ras pathway genes

K. Martin Kortüm, Elias K. Mai, Nur H. Hanafiah, Chang-Xi Shi, Yuan-Xiao Zhu, Laura Bruins, Santiago Barrio, Patrick Jedlowski, Maximilian Merz, Jing Xu, Robert A. Stewart, Mindaugas Andrulis, Anna Jauch, Jens Hillengass, Hartmut Goldschmidt, P. Leif Bergsagel, Esteban Braggio, A. Keith Stewart, Marc S. Raab

Blood 2016 128:1226-1233; doi:10.1182/blood-2016-02-698092

<http://www.bloodjournal.org/content/128/9/1226.long?sso-checked=true>

Ein Bild zur Pressemitteilung steht zum Download zur Verfügung unter:

<http://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2016/bilder/mib1-dkfz.jpg>

Bildunterschrift:

Die Knochenmarkhistologie eines refraktären Myeloms. Die Myelomzellen sind dicht gepackt und vermehren sich sehr schnell (rot eingefärbt).

Nutzungshinweis für Bildmaterial zu Pressemitteilungen

Die Nutzung ist kostenlos. Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) gestattet die einmalige Verwendung in Zusammenhang mit der Berichterstattung über das Thema der Pressemitteilung. Als Bildnachweis ist folgendes anzugeben: „Quelle: Pathologisches Institut Heidelberg/ Mindaugas Andrulis“.

Eine Weitergabe des Bildmaterials an Dritte ist nur nach vorheriger Rücksprache mit der DKFZ-Pressestelle (Tel. 06221 42 2854, E-Mail: presse@dkfz.de) gestattet. Eine Nutzung zu kommerziellen Zwecken ist untersagt.

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