



## PRESSEMITTEILUNG

# Individualisierte Krebstherapie: Kann epigenetischer Biomarker Chemoresistenz beim Darmkrebs vorhersagen?

### Methylierungsstatus des Gens TFAP2E entscheidet offenbar über die Wirksamkeit der Chemotherapie

Einen möglicherweise bedeutenden Schritt hin zur individualisierten Behandlung von Darmkrebs haben Wissenschaftler der II. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim (UMM) getan. In einer Studie mit mehr als 200 Patienten konnten sie in dem Gen TFAP2E einen neuen Biomarker identifizieren, der eine Vorhersage über das Ansprechen von Darmkrebspatienten auf die Chemotherapie erlauben sollte; und zwar einerseits auf eine Chemotherapie mittels 5-Fluorouracil (5-FU) und anderen Chemotherapeutika und andererseits von 5-FU in Verbindung mit einer Strahlentherapie. Die Ergebnisse der Studie sind jetzt im New England Journal of Medicine publiziert.

Die Wissenschaftler konnten zeigen, dass eine Hypermethylierung des Gens mit einer Resistenz gegen den bei dieser Erkrankung häufig eingesetzten Wirkstoff 5-FU einhergeht. In vier unabhängig voneinander untersuchten Patientenkollektiven mit kolorektalem Karzinom ließ sich dieser Zusammenhang nachweisen. Auch dem Mechanismus dieser Resistenz sind die Wissenschaftler auf der Spur: Sie fanden heraus, dass die Methylierung von TFAP2E dazu führt, dass das Gen DKK4 verstärkt abgelesen wird.

PRESSE- UND ÖFFENTLICHKEITSARBEIT

Wissenschaftskommunikation

Dr. Eva Maria Wellnitz

Telefon: +49 621 383-1159 (-3184)

Telefax: +49 621 383-2195

eva.wellnitz@medma.uni-heidelberg.de

5. Januar 2012

1 / 2012

### Publikation

*TFAP2E/DKK4 and Chemoresistance in  
Colorectal Cancer*

Matthias P.A. Ebert, et al.

New England Journal of Medicine

January 5, 2012

<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1009473>

### Epigenetische Modifizierung

Die Epigenetik befasst sich mit vererbaren Eigenschaften von Zellen, die nicht in der Sequenz der Erbsubstanz DNA festgelegt sind, sondern durch Modifikationen an den Chromosomen erfolgen. Eine der wichtigsten epigenetischen Veränderungen ist die Methylierung der DNA.

### DNA-Methylierung als Mechanismus der Genregulation

Bei der Methylierung der DNA werden Methylgruppen auf eine der vier Basen der DNA (auf Cytosin) übertragen. Die DNA-Methylierung findet generell in den regulatorischen Regionen der betroffenen Gene statt und spielt eine Rolle bei der Regulation der Gen-Expression. Die Methylierung der DNA ist in vielen verschiedenen Lebewesen nachgewiesen.

Da die Methylierung die Abfolge der Bausteine der DNA nicht verändert, handelt es sich nicht um eine genetische Mutation, wenngleich die Methylierungsmuster vererbt werden.

DKK4 ist bereits früher mit einer Resistenz gegen 5-FU in Verbindung gebracht worden.

Die unter der Leitung von Professor Dr. Matthias Ebert, Direktor der II. Medizinischen Klinik der UMM, durchgeführte Studie zeigt als eine der ersten wissenschaftlichen Studien überhaupt, dass das Methylierungsmuster eines Gens als Biomarker für eine Chemoresistenz dienen kann. „Diese Entdeckung ist ein wichtiger Schritt hin zu einer zielgerichteten Therapie. Die Daten müssen allerdings zunächst in einer prospektiv angelegten Studie bestätigt werden. Halten sie der Überprüfung stand, so sollte der neue Biomarker künftig dazu beitragen, dem einzelnen Darmkrebs-Patienten von Anfang an die für ihn am besten passende Therapie zukommen zu lassen“, so Professor Ebert.

Denn obwohl die Krebsforschung wirkungsvolle Medikamente hervorgebracht hat, spricht doch nicht jeder Patient gleich gut auf die Chemotherapeutika an. Manche Krebszellen haben Resistenzen gegen normalerweise wirksame Medikamente entwickelt. Häufig ist eine Fehlregulation bestimmter Gene verantwortlich, wenn Patienten von einer Therapie nicht profitieren. Prädiktive Marker, die eine Vorhersage über das Ansprechen oder die Resistenz gegenüber einer bestimmten Therapie erlauben – eben beispielsweise der Nachweis eines solchen fehlregulierten Gens – sind daher wichtig, um schon vor dem Einsatz einer Chemotherapie ermitteln zu können, ob der Tumor darauf ansprechen wird oder nicht.

Die Forschung im Zusammenhang mit TFAP2E und DKK4 geht weiter: Zunächst müssen die Erkenntnisse nun im Rahmen von weiterführenden klinischen Studien überprüft werden. Und auch der genaue

Wirkmechanismus birgt noch Geheimnisse. Sollte sich TFAP2E als prädiktiver Marker für die Chemoresistenz bestätigen, könnte die Hemmung von DKK4 darüber hinaus ein Ansatzpunkt für eine Therapie sein, um Tumoren wieder sensibel für die Chemotherapie zu machen.