



## PRESSEMITTEILUNG

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

# Der Therapie-Resistenz beim Magenkarzinom auf der Spur

3. Juli 2012

45 / 2012

### Zwei Publikationen beschreiben verschiedene Strategien für ein gemeinsames Ziel: Überwindung der Chemotherapie-Resistenz beim Magenkarzinom

Das Magenkarzinom ist die zweithäufigste Krebserkrankung des Verdauungstraktes. Den Verlauf der Erkrankung bestimmt zum einen das Ausmaß an Metastasierung. Ein weiterer wichtiger Faktor, der zu einer schlechten Prognose dieser Erkrankung beitragen kann, ist die Ausbildung einer Resistenz gegen Zytostatika, die eine erfolgreiche Therapie des Magenkarzinoms verhindert. Zytostatika wirken, indem sie die Reparaturmechanismen des Körpers für Schäden an der Erbsubstanz (DNA) hemmen.

Die Prognose dieser Patienten könnte verbessert werden, wenn es gelänge, die Resistenz gegen Chemotherapeutika zu überwinden. Genau dieses Ziel hat sich Dr. rer. nat. Elke Burgermeister, Leiterin der Forschungsabteilung der II. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim (UMM), gesetzt. Sie erforscht dazu die molekularen Mechanismen, die einer solchen Resistenz zugrunde liegen. Zwei Fragestellungen treiben sie dabei um: Warum sind manche Tumore gegen diese Chemotherapeutika resistent? Und: Wie kann man die Resistenzen überwinden?

Dr. Burgermeister verfolgt parallel zwei ganz unterschiedliche Forschungsansätze, um den Resistenzen

#### Foto



Dr. rer. nat. Elke Burgermeister

#### Publikationen

*WNT6 is a novel target gene of caveolin-1 promoting chemoresistance to epirubicin in human gastric cancer cells*

G. Yuan, I. Regel, F. Lian, T. Friedrich, I. Hitkova, R. Hofheinz, P. Ströbel, R. Langer, G. Keller, C. Röcken, W. Zimmermann, R.M. Schmid, M.P. Ebert, E. Burgermeister

**Oncogene**, 27 February 2012

<http://www.nature.com/ncj/journal/vaop/ncurrent/full/ncj201240a.html>

*Pan-Histone Deacetylase Inhibitor Panobinostat Sensitizes Gastric Cancer Cells to Anthracyclines via Induction of CITED2*

Ivonne Regel, Lisa Merkl, Teresa Friedrich, Elke Burgermeister, Wolfgang Zimmermann, Henrik Einwächter, Ken Herrmann, Rupert Langer, Christoph Röcken, Ralf Hofheinz, Roland Schmid, Matthias P. Ebert

**Gastroenterology**, Volume 143, Issue 1, July 2012

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508512004489>

Universitätsmedizin Mannheim  
Medizinische Fakultät Mannheim  
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3  
68167 Mannheim  
www.ma.uni-heidelberg.de

auf die Schliche zu kommen: einerseits über die Signalwege in der Zelle, andererseits über die Struktur der Erbsubstanz. Zwei kürzlich erschienene wissenschaftliche Veröffentlichungen geben Auskunft über die Ergebnisse ihrer aktuellen Forschungstätigkeit.

Häufig ist eine Fehlregulation innerhalb von Signalwegen in der Zelle Auslöser für Krebserkrankungen. Dr. Burgermeister entdeckte, dass das Gerüstprotein Caveolin-1 und das sezernierte Glykoprotein WNT6 in chemoresistenten Krebszelllinien häufig überexprimiert sind. In verschiedenen Untersuchungen mit Gewebe, humanen Zelllinien und einem transgenen Mausmodell mit Magentumor konnte sie zeigen, dass WNT6 in der Zelle von Caveolin-1 reguliert wird, und dass dieser Mechanismus dafür verantwortlich ist, dass das Anthracyclin Epirubicin seine zytotoxische Wirkung nicht entfalten kann. Diese Entdeckung bietet einen Ansatzpunkt, um neue Therapien gegen Magenkrebs zu entwickeln. Die Ergebnisse dieser Forschungsarbeit sind im Fachjournal *Oncogene* publiziert.

Eine Veröffentlichung in der Fachzeitschrift *Gastroenterology* beschreibt die Ergebnisse einer ganz anderen Strategie, die die Forschergruppe verfolgt. Es geht um eine neue Klasse von Therapeutika, die in die Struktur der DNA eingreifen und sie für die Therapie mit Cytostatika besser zugänglich machen. Der Verpackungsgrad der Erbsubstanz, also des DNA / Histon-Komplexes (Nukleosom), wird durch das Ausmaß reguliert, in dem die Histone mit Acetylgruppen versehen sind. Die Histon Deacetylase 2 (HDAC2) ist ein Enzym, das Acetylgruppen entfernt. Dies führt zu einer engeren Verbindung der DNA mit dem Nukleosomenkern, was die Erbsubstanz für

Zytostatika schlechter zugänglich macht. Dieser Mechanismus führt zu einer Resistenz gegen die Chemotherapeutika.

Die Überlebensrate von Patienten mit Magenkarzinom ist gering, wenn diese eine erhöhte Expression von HDAC2 aufweisen. Die Wissenschaftler konnten nun zeigen, dass die Chemoresistenz gegen Zytostatika sinkt, wenn HDAC2 inhibiert wird, was die Apoptose (den Zelltod) der chemoresistenten Magenkarzinomzellen fördert. Und sie konnten nachweisen, dass CITED2, ein Faktor der bekanntlich eine Rolle in der Tumorsuppression spielt, auch eine Funktion bei der Vermittlung zwischen dem Inhibitor (Panobinostat) und HDAC2 spielt.

Eine kombinierte Therapie von Inhibitoren von HDAC2 und klassischen Chemotherapeutika könnte eine neue Option für die Behandlung des gegen Chemotherapeutika unempfindlichen Magenkarzinoms darstellen. Dabei verschafft der Inhibitor den Zytostatika den Zugang zur Erbsubstanz. Der Ansatz befindet sich derzeit noch im Stadium der Erforschung, eine Studie mit Patienten ist in der Planung. Es stellt sich dabei folgendes Problem: Eine solche Klasse von Therapeutika agiert an jeglicher DNA, ist also weder Tumor- noch Genspezifisch und wirkt dabei toxisch. Es muss daher exakt die richtige Dosis ermittelt werden, die beim Patienten mit einem chemoresistenten Magenkarzinom einen möglichst großen positiven Effekt bei möglichst geringen Nebenwirkungen zeigt.