Pressemitteilung

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Dr. Andreas Archut

30.04.1999

<http://idw-online.de/de/news10802>

Forschungsergebnisse
Biologie, Ernährung / Gesundheit / Pflege, Informationstechnik, Medizin
überregional

Wie erblicher Brustkrebs entsteht - Mechanismus mit Hilfe von Knock-out-Mäuse aufgeklärt

Jährlich erkranken in Deutschland etwa 43.000 Frauen an Brustkrebs, der häufigsten Krebserkrankung der Frau. Fast jeder zehnte Brustkrebsfall geht auf ererbte Veränderungen der Keimbahn zurück. Der von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) mit einem Forschungsstipendium geförderte Dr. Kay-Uwe Wagner gehört zu einer Gruppe von Wissenschaftlern unter der Leitung von Chu-Xia Deng und Lothar Hennighausen an den National Institutes of Health (NIH), USA, die jetzt den Entstehungsmechanismus von erblichem Brustkrebs im Tiermodell aufgeklärt haben. In der Maiausgabe der Zeitschrift *Nature Genetics* stellen sie das Ergebnis ihrer Studie an genetisch veränderten Mäusen vor.

Daß Mutationen des Gens BRCA-1 an der Entstehung von Brustkrebs und zahlreicher anderer Krebsarten einen wesentlichen Anteil haben, ist seit langem bekannt. Im normalen Zustand erfüllt dieses Gen wichtige Funktionen in der Zelle. Warum es aber bei seinem Ausfall zur Entstehung von Tumoren kommt, wußten die Forscher bislang nicht.

In aufwendigen Studien, die sich über drei Jahre erstreckten, versuchte die Arbeitsgruppe herauszufinden, wie der Mechanismus der Tumorbildung funktioniert. Kay-Uwe Wagner und seine Kollegen züchteten Mäuse, deren Brustdrüsenzellen ein mutiertes, nicht mehr funktionstüchtiges BRCA-1-Gen aufwiesen, während dasselbe Gen im restlichen Körper intakt blieb. Das erreichten sie mit Hilfe spezieller Gene, die wie "molekulare Scheren" Segmente im Maus-Genom erkennen und ausschneiden können. Die so behandelten Nagetiere werden wegen dieses spezifischen Ausschaltens ("knock out") von Genen "Knock-out-Mäuse" genannt.

Jede fünfte Maus, der das Gen BRCA-1 aus den Brustdrüsenzellen entfernt wurde, entwickelte innerhalb eines Jahres einen Tumor. Da die Forscher in diesen Tumoren ebenfalls Veränderungen des p53-Gens - die als weitere Auslöser für Krebs seit längerem bekannt sind - aufwiesen, züchteten die Forscher brustdrüzenspezifische Knock-out-Mäuse, in denen neben BRCA-1 auch p53 mutiert war. Daraufhin entstand mit acht von elf bei der Mehrzahl der Mäuse Brustkrebs und die Tumore wuchsen doppelt so schnell.

Mit ihren Experimenten konnten die Forscher erstmals die seit langem gehegte Vermutung beweisen, daß das Gen BRCA-1 tumorunterdrückend wirkt, da es an der Reparatur von Schäden am Erbgut beteiligt ist. Sein Ausfall führt zu einer genetischen Instabilität, die weitere Mutationen begünstigt. Im Normalfall treten nun "Wächtergene", darunter p53, in Aktion und zwingen die Zelle zum Absterben, bevor sich ein Tumor entwickeln kann. Mutiert aber das Gen p53, ist dieser letzte Schutzmechanismus außer Kraft gesetzt und der Tumor beginnt zu wachsen.

Das Tiermodell der NIH-Forscher kann nun zur Entwicklung von Medikamenten dienen, mit denen die Tumorbildung beeinflusst oder gar unterdrückt werden kann. Auch könnte damit untersucht werden, inwieweit Umweltfaktoren wie ultraviolette oder radioaktive Strahlung das Krebsgeschehen beeinflussen.

Dr. Kay-Uwe Wagner hat an der Universität Leipzig Agrarwissenschaften studiert und seine Promotion an der Universität Halle angefertigt. Zur Zeit ist er am National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases in Bethesda, Maryland, tätig. Für weitere Auskünfte steht er unter der Rufnummer 00-1-301-496-8727 (Fax: 00-1-301-480-7312) sowie unter der E-Mail-Adresse KUW@nih.gov zur Verfügung.