

## Pressemitteilung

Veterinärmedizinische Universität Wien

Beate Zöchmeister

08.11.2011

<http://idw-online.de/de/news449730>

Forschungsergebnisse, Wissenschaftliche Publikationen  
Biologie, Medizin  
überregional



## Gendefekte und Krebsentstehung: Der „zweite Streich“ ist entscheidend

Die Second-Hit-Hypothese zur Entstehung von Krebs besagt, dass Zellen erst dann bösartig wuchern, wenn in ihnen gleichzeitig mit einer ersten Genmutation auch ein zweiter Gendefekt auftritt. Forschende der Vetmeduni Vienna und des Ludwig Boltzmann Instituts für Krebsforschung konnten nun zeigen, dass die Art, wie dieser genetische „zweite Streich“ geführt wird, den Verlauf der Krankheit entscheidend beeinflussen kann. Die Ergebnisse haben direkte Auswirkungen für die Krebstherapie, sie wurden in der aktuellen Ausgabe der Zeitschrift „Blood“ veröffentlicht.

Das so genannte Burkitt-Lymphom, eine besonders aggressive Art von Krebs des Lymphsystems, tritt glücklicherweise selten auf. Im äquatorialen Afrika ist es jedoch die häufigste Krebsform bei Kindern. Auch Menschen mit stark geschwächtem Immunsystem, wie beispielsweise AIDS-Patienten, erkranken gehäuft an dieser Krebsart. In den kranken Zellen wird ein bestimmtes Gen, das c-myc-Gen, verstärkt aktiv. Dieser Aktivitätsanstieg reicht üblicherweise aber noch nicht aus, um den Krebs auszulösen. Es müssen weitere genetische Veränderungen passieren, damit ein Tumor entsteht. Die Forschungsgruppen um Veronika Sexl von der Veterinärmedizinischen Universität Wien und Dagmar Stoiber vom Ludwig Boltzmann Institut für Krebsforschung in Wien legen nun neue Forschungsergebnisse vor, die erklären könnten, wie die Art dieser zusätzlichen Genmutation Beginn und Verlauf der Krebserkrankung beeinflussen.

Mutation nicht zwingend gefährlich

Bekannt ist, dass auch das Burkitt-Lymphom nur dann auftritt, wenn MYC übermäßig exprimiert wird. Andererseits zeigten Tests, dass Mäuse manchmal auch mit erhöhten MYC-Werten unbeeinträchtigt weiterleben. Diese Beobachtung unterstützt die Second-Hit-Hypothese für die Entstehung von Krebs, die besagt, dass zusätzlich zur Veränderung des c-myc-Gens auch ein zweites Gen modifiziert sein muss. Im Fall von MYC-induzierten Lymphomen sind das p53-Gen oder das BCL2-Gen Kandidaten für dieses zweite Gen. Der Verlust von p53 oder erhöhte Werte des BCL2-Proteins werden beide mit der Entstehung von Lymphomen in Verbindung gebracht.

Einfluss auf Immunantwort

Wie wirkt sich aber diese unterschiedliche Natur des „Second Hit“ im Verlauf der Krankheit aus? Dieser Frage sind Sexl, Stoiber und ihre Teams nun nachgegangen. Mit einem Mausmodell des menschlichen Lymphoms verglichen die Forschenden, wie sich der Ausfall des p53-Gens, die Überaktivierung des BCL2-Gens oder die Wirkung beider Effekte zusammengenommen auswirken. Ihre Ergebnisse waren dramatisch. Wenn das p53 durch Mutation ausfiel, konnte das Immunsystem die Tumorzellen nicht mehr erkennen. Dadurch entwickelten die Tiere ein aggressives, sich rasch entwickelndes Lymphom. Wenn stattdessen das BCL2-Gen übermäßig aktiv war und verstärkt BCL2-Protein produzierte, konnte das Immunsystem der Tiere die Krebszellen erkennen und die Entwicklung der Krankheit zumindest verzögern oder sogar verhindern. Wenn sowohl p53 fehlte als auch BCL2 verstärkt aktiv war, blieb die Immunantwort ebenfalls wirksam.

Die Ergebnisse zeigen zum ersten Mal, dass die Art des „Second Hit“ bestimmt, ob das Immunsystem der Tiere die Krebszellen erkennen und bekämpfen kann. Ulrich Jäger, ein Kollege Sexls an der Medizinischen Universität Wien, kann zudem mit ersten vorläufigen Daten beim Menschen Sexls und Stoibers Ergebnisse bei Mäusen unterstützen. Diese Tatsache unterstreicht die große Bedeutung, die die vergleichende Medizin hat, wenn es um das Verständnis von Krankheiten und deren Entstehung und Verlauf geht.

#### Neue Therapieansätze

Die neuen Ergebnisse haben bedeutende Folgen für die Tumorthherapie beim Menschen. Zum einen arbeiten eine Reihe von Pharmafirmen an BCL2-Hemmern für die Krebstherapie. Sexl dazu: „Diese BCL2-Inhibitoren könnten auch unerwünschte Wirkungen haben, indem sie die natürliche Immunantwort gegen die Tumoren unterdrücken. Deshalb muss die Wirkung der BCL2-Hemmer auf das gesamte Immunsystem noch genau untersucht werden, um solche Nebenwirkungen auszuschließen.“ Zum anderen könnten diese Forschungsergebnisse in Zukunft immunotherapeutische Ansätze in der Krebsbehandlung beeinflussen. Ob ein Tumor BCL2 im Übermaß produziert oder p53 ausfällt, hat direkte und dramatische Auswirkungen auf den Verlauf der Krankheit.

Der Artikel “The cooperating mutation or ‘second hit’ determines the immunologic visibility toward MYC-induced murine lymphomas” von Christian Schuster, Angelika Berger, Maria A. Hoelzl, Eva M. Putz, Anna Frenzel, Olivia Simma, Nadine Moritz, Andrea Hoelbl, Boris Kovacic, Michael Freissmuth, Mathias Müller, Andreas Villunger, Leonard Müllauer, Ana-Iris Schmatz, Berthold Streubel, Edit Porpaczy, Ulrich Jäger, Dagmar Stoiber und Veronika Sexl wurde in der aktuellen Ausgabe der Zeitschrift „Blood“ (2011, 118(17):4635-45) veröffentlicht. Die Arbeit entstand in enger Zusammenarbeit mit anderen Gruppen an der Vetmeduni Vienna und der Medizinischen Universität Wien, sowie mit der Gruppe um Andreas Villunger von der Medizinischen Universität Innsbruck.

Zusammenfassung des wissenschaftlichen Artikels online:

<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/early/2011/08/30/blood-2010-10-313098.short>

Rückfragehinweis:

Univ.Prof. Dr. Veronika Sexl, E [Veronika.Sexl@vetmeduni.ac.at](mailto:Veronika.Sexl@vetmeduni.ac.at), T +43 1 25077-2910

Aussender:

Mag. Klaus Wassermann, E [Klaus.Wassermann@vetmeduni.ac.at](mailto:Klaus.Wassermann@vetmeduni.ac.at), T +43 1 25077-1153

URL zur Pressemitteilung:

<http://www.vetmeduni.ac.at/de/infoservice/aktuelles/presseinformationen/presseinfo2011/sexl-burkitt/> - Presstext und Pressefoto