

## Press release

### Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch

Barbara Bachtler

11/28/2013

<http://idw-online.de/en/news563822>

Research results, Scientific Publications  
Biology, Medicine  
transregional, national



## MDC-Forscher: Warum der Basale Brustkrebs so aggressiv sein kann

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Darunter ist eine Form besonders aggressiv: der Basale Brustkrebs, auch Östrogen-negativer Brustkrebs genannt. Forscher des Max-Delbrück-Centrums (MDC) haben jetzt Hinweise gefunden, warum diese Krebsart so bösartig sein kann. Zugleich identifizierten sie Angriffspunkte für die Entwicklung neuer und wirksamerer Therapien. Die Arbeit von Dr. Jane Holland, Prof. Walter Birchmeier (MDC), Dr. Balász Györfy (Charité, Berlin und Semmelweis Universität, Budapest, Ungarn) sowie Dr. Klaus Eckert (EPO Experimentelle Pharmakologie und Onkologie GmbH), hat jetzt Cell Reports online (<http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2013.11.001>) veröffentlicht.

Im Gegensatz zu Östrogen-positivem Brustkrebs wird der Basale Brustkrebs nicht von diesem weiblichen Geschlechtshormon gesteuert. Er hat dafür keine Bindungsstellen (Rezeptoren), weshalb ein „Hormontzug“ (Antihormontherapie) bei ihm wirkungslos ist, im Gegensatz zu Östrogen- oder auch Progesteron-positivem Brustkrebs. Progesteron ist ebenfalls ein weibliches Geschlechtshormon. Bei diesen Brustkrebsformen können Ärzte das Krebswachstum mit Antihormontherapien unterdrücken, da die Medikamente die Bindungsstellen für Östrogen oder Progesteron auf der Oberfläche der Krebszellen blockieren. Auch Brustkrebs, der Bindungsstellen für den Wachstumsfaktor Her2 hat (engl. Abk. für human epidermal growth factor receptor 2– Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 des Menschen), lässt sich zielgerichtet behandeln, mit einem Antikörper, der die Rezeptoren für Her2 besetzt.

Diese Therapien sind beim „basal-like“ Brustkrebs-Subtyp nicht möglich. „Denn in den meisten Fällen (etwa 70 Prozent)“, so Dr. Holland und Prof. Birchmeier, „hat er weder Rezeptoren für Östrogen, noch für Progesteron oder Her2, ist also dreifach negativ. Die einzig mögliche Behandlung gegen diesen Krebs ist deshalb Chemotherapie. “Weil er aber nur schwer zu therapieren ist, forschen Wissenschaftler und Kliniker nach neuen Wegen, diese rasch wachsende und aggressive Krebsart gezielter zu bekämpfen.

### Unrühmliches Triplet

Bekannt war, dass zwei Signalwege bei dem bösartigen Wachstum von Basalem Brustkrebs eine wichtige Rolle spielen können. Zum einen der Wnt/beta-Catenin-Signalweg, den Prof. Walter Birchmeiers Labor schon seit vielen Jahren untersucht. Dieser Signalweg ist wichtig für die Embryonalentwicklung, das Zellwachstum (Proliferation) und die Zellreifung oder Zellspezialisierung (Differenzierung). In der Klinik zeigt sich, dass Patientinnen mit einem hohen beta-Catenin-Wert an Basalen Brustkrebs erkrankt sein können.

Hinzu kommt ein Wachstumsfaktor, den die Forschung nach seinem Entdeckungsort in der Leber als Hepatocyte Growth Factor/Scatter Factor (HGF/SF) bezeichnet. Da dieser Faktor Zellen aus ihrem Verband lösen kann, heißt er auch „Streufaktor“ (Scatter Factor) und ist deshalb für die Krebsforschung wichtig, wie Prof. Walter Birchmeier und seine Mitarbeiter mehrfach nachweisen konnten. Denn bindet HGF/SF an seinen Rezeptor (Met) in der Hülle der Krebszelle, kurbelt er das Krebswachstum an.

### Hauptantreiber für den Basalen Brustkrebs identifiziert

Dr. Holland konnte jetzt zeigen, dass ein unrühmliches Triplet, Wnt/beta-Catenin und HGF/SF, plus ein weiterer Faktor, daran schuld sind, dass der Basale Brustkrebs wächst. Mit Hilfe von erwachsenen Mäusen, bei denen beide Signalwege gleichzeitig mutiert und aktiviert sind, konnte sie die ersten beiden Hauptantreiber, die die Krebszellen dazu bringen, sich zu vermehren, dingfest machen. Weiter beteiligt ist ein System von Signalproteinen (Chemokinen), das von den beiden Signalwegen Wnt/beta-Catenin und HGF/SF angeschaltet wird. Jane Holland, – sie ist Australierin – hat schon in ihrer Doktorarbeit an der Universität von Adelaide über dieses Chemokinsystem gearbeitet. Mäuse, denen zusätzlich das Gen für den Rezeptor CXCR4 dieses Chemokinsystems ausgeschaltet wurde, sind gegen den Krebs gefeit. „Solche genetischen Experimente zeigen klar, dass die dritte Komponente essentiell ist“, betont Prof. Birchmeier.

Im Reagenzglas und bei den Mäusen testeten die Forscher in Berlin-Buch dann verschiedene Hemmstoffe, die bereits in klinischen Versuchen gegen andere Krebsarten erprobt, aber noch nicht zur Behandlung von Brustkrebs angewendet werden und auch nicht zugelassen sind. Sie gingen schrittweise vor, bis sie schließlich mit Kombinationen der verschiedenen Inhibitoren an allen drei Angriffspunkten ansetzten. Damit gelang es ihnen, das Krebswachstum bei den Mäusen dramatisch zu unterdrücken. Dr. Holland und Prof. Birchmeier: „Ein dreifacher Angriff, der sowohl das Chemokinsystem als auch die beiden Signalwege Wnt/beta-Catenin und HGF/Met blockiert, ist am wirksamsten.“ Dr. Holland weiter: „Das zeigt sich daran, dass die Mäuse nach der Therapie ihres Brustkrebs anstatt Tumorgewebe wieder normale, sogenannte alveoläre Strukturen bildeten.“ Jetzt hoffen die Forscher, dass ihre Erkenntnisse Eingang in die weitere präklinische und, wenn erfolgreich, auch in die klinische Forschung finden werden.

\* Combined Wnt/ $\beta$ -catenin, Met and CXCL12/CXCR4 Signals Characterize Basal Breast Cancer and Predicts Disease Outcome

Jane D. Holland<sup>1\*</sup>, Balázs Győrffy<sup>2,3</sup>, Regina Vogel<sup>1</sup>, Klaus Eckert<sup>4</sup>, Giovanni Valenti<sup>1</sup>, Liang Fang<sup>1</sup>, Philipp Lohneis<sup>3</sup>, Sefer Elezkurtaj<sup>3</sup>, Ulrike Ziebold<sup>1</sup>, and Walter Birchmeier

<sup>1</sup> Department of Cancer Research, Max Delbrück Center for Molecular Medicine (MDC), Robert-Roessle-Str. 10, Berlin, Germany

<sup>2</sup> Research Laboratory of Pediatrics and Nephrology, Hungarian Academy of Sciences - Semmelweis University, Bóky u. 53-54, Budapest, Hungary

<sup>3</sup> Institute for Pathology, Charité Medical University, Charitéplatz 1, Berlin, Germany

<sup>4</sup> Experimental Pharmacology & Oncology (EPO), Robert-Roessle-Str. 10, Berlin, Germany

<http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2013.11.001>

#### Kontakt:

Barbara Bachtler

Pressestelle

Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch

in der Helmholtz-Gemeinschaft

Robert-Rössle-Straße 10

13125 Berlin

Tel.: +49 (0) 30 94 06 - 38 96

Fax: +49 (0) 30 94 06 - 38 33

e-mail: [presse@mdc-berlin.de](mailto:presse@mdc-berlin.de)

<http://www.mdc-berlin.de/>