

Press release

Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund

Eva Mühle

11/09/2020

<http://idw-online.de/en/news757431>

Cooperation agreements, Research projects
Biology, Medicine
transregional, national



Neuer Therapieansatz bei HER2+ Brustkrebs wird erforscht

Trotz steter Verbesserungen der Behandlung ist Brustkrebs nach wie vor die häufigste krebsbedingte Todesursache bei Frauen in Deutschland. Neue Therapien und weitere Forschung sind daher gefragt. Forschende des Leibniz-Instituts für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo) konnten bereits zeigen, dass das Enzym EDI₃ mit Veränderungen im Stoffwechsel von Krebszellen in Verbindung steht. Welches Potenzial das Enzym als therapeutisches Ziel bei einer Untergruppe von Brustkrebs hat, wird das Team nun erforschen. Die Deutsche Krebshilfe fördert das Projekt mit rund 230.000 Euro.

Tumorzellen verändern ihren Stoffwechsel, um immer weiter wachsen zu können und ihr Überleben zu sichern. Enzyme regulieren den Stoffwechsel und sind deshalb mögliche Angriffspunkte für zielgerichtete Krebstherapien. Forschende am IfADo haben vor einigen Jahren ein solches Enzym, EDI₃, identifiziert. Sie konnten zeigen, dass EDI₃ mit der Streuung von Tumorzellen bei Gebärmutter-schleimhaut- und Eierstockkrebs zusammenhängt – und damit die Überlebensprognose von Betroffenen verschlechtert.

Gestörter Cholin-Stoffwechsel bei HER2-positivem Brustkrebs

EDI₃ ist ein Schlüsselenzym unter anderem im überlebenswichtigen Cholin-Stoffwechsel. Dieser ist bei verschiedenen Krebserkrankungen gestört. Bei aggressivem Brustkrebs häufen sich beispielsweise Produkte des Cholin-Stoffwechsels vermehrt in den Tumorzellen an. Die Rolle von EDI₃ bei Brustkrebs ist bislang jedoch kaum verstanden. Ein IfADo-Team um Dr. Rosemarie Marchan und Dr. Karolina Edlund erforscht nun, ob EDI₃ ein relevantes therapeutisches Ziel bei der Behandlung von HER2-positiven (HER2+) Brustkrebspatientinnen sein kann.

Mit HER2+ wird ein Subtyp von Brustkrebs bezeichnet, an dem bis zu 25 Prozent der Patientinnen leiden. Innerhalb dieser Untergruppe stellen Tumorzellen den HER2-Rezeptor auf der Zelloberfläche im Übermaß her. Die Zelle erhält daher zu viele Wachstumssignale. In Folge dieser Überexpression kann sich der Tumor unkontrolliert teilen. Es gibt Medikamente, die spezifisch auf HER2 abzielen. Die meisten Patientinnen sprechen recht erfolgreich darauf an, einige entwickeln jedoch Resistenzen, was alternative Behandlungsansätze notwendig macht.

Was bewirkt die Hemmung des Enzyms EDI₃?

In Vorarbeiten konnte das IfADo-Team zeigen, dass die EDI₃-Konzentration bei einem Teil der HER2+ Brustkrebspatientinnen besonders hoch ist. Wurde EDI₃ im Labor gehemmt, schwächte dies die Brustkrebszellen. „Wir werden untersuchen, ob eine gezielte Hemmung von EDI₃ die Antitumor-Wirkung der bekannten HER2-Brustkrebsmedikamente verbessert. Zudem werden wir prüfen, welche Effekte die EDI₃-Hemmung auf Tumorzellen hat, die gegen die bekannte Therapie resistent sind“, erklärt Projektleiterin Dr. Rosemarie Marchan.

Neben der Erforschung von EDI₃ als mögliches therapeutisches Ziel bei HER2+ Brustkrebs gibt es noch viele weitere offene Fragen, was die Rolle von EDI₃ bei dieser Brustkrebsunterart angeht. Unklar ist beispielsweise welche

Signalwege in den spezifischen HER2+ Krebszellen die hohen EDI₃-Konzentrationen verursachen und wie genau das Enzym reguliert wird. Die Rolle anderer Enzyme und Produkte im Cholin-Stoffwechselweg werden die Forschenden ebenfalls untersuchen. Dazu werden sie Experimente in Tumorgewebe von Brustkrebspatientinnen, Brustkrebszelllinien und Maus-Tumormodellen durchführen.

Hintergrund Projekt:

Der Projekttitel lautet „Die Glycerophosphodiesterase EDI₃ und der Cholinstoffwechsel als Behandlungsziel bei HER2+ Brustkrebs“. Das Projekt wird von der Deutschen Krebshilfe für die kommenden drei Jahre gefördert. Das IfADo kooperiert dabei mit der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, die Gewebeproben von Brustkrebspatientinnen zur Verfügung stellt, und mit dem Dortmunder Lead Discovery Center, das pharmakokinetische Messungen und Analysen im Plasma von Mäusen durchführen wird.

Hintergrund EDI₃:

EDI₃ steht für Endometrial carcinoma differential 3. Die Glycerophosphodiesterase spaltet Glycerophosphocholin zu Cholin und Glycerol-3-phosphat. Beide Stoffe stellen zentrale Zwischenprodukte für verschiedene Stoffwechselwege dar, beispielsweise für den Cholin-, Fett- oder Zuckerstoffwechsel. IfADo-Forschende konnten 2012 zusammen mit einem internationalen Team EDI₃ erstmals charakterisieren. Weiterhin zeigten sie, dass das Enzym bei der Metastasierung von Endometrium- und Eierstockkrebs relevant ist, indem es die Zellwanderung beeinflusst.

Das Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo) umfasst die Forschungsbereiche Ergonomie, Immunologie, Psychologie & Neurowissenschaften und Toxikologie. Die rund 220 Beschäftigten erforschen Potenziale und Risiken moderner Arbeit auf lebens- und verhaltenswissenschaftlicher Grundlage. Das IfADo ist Mitglied der Leibniz-Gemeinschaft, die 96 selbstständige Einrichtungen umfasst. Finanziert wird das Institut durch eine gemeinsame institutionelle Förderung von Bund und Land sowie aus Drittmitteln.

contact for scientific information:

Dr. Rosemarie Marchan
Leiterin der IfADo-Forschungsgruppe „Zelluläre Toxikologie“
E-Mail: marchan@ifado.de

Dr. Karolina Edlund
Wissenschaftliche Mitarbeiterin der IfADo-Forschungsgruppe „Systemtoxikologie“
E-Mail: edlund@ifado.de

URL for press release: <https://www.ifado.de/2020/11/09/brustkrebs-krebshilfe/> Meldung auf IfADo-Website mit EDI₃-Übersichtsgrafik