

Prof. Manfred Jücker
Institut für Biochemie und Signaltransduktion
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Thema: Funktionelle Untersuchungen zur Bedeutung der AKT-Isoformen für Homing und Überleben von disseminierten Brustkrebszellen im Knochenmark

Brustkrebs, der auch als Mammakarzinom bezeichnet wird, ist ein bösartiger Tumor der Brustdrüse. Mit 72000 Neuerkrankungen pro Jahr ist der Brustkrebs die häufigste Krebsart bei Frauen in Deutschland. Trotz erheblicher Fortschritte in der Therapie sterben leider immer noch mehr Frauen an Brustkrebs als an jeder anderen Krebserkrankung. Die Entwicklung neuer erfolgreicherer Therapieformen ist daher dringend notwendig. Das Ziel zukünftiger Therapieformen ist die sogenannte „spezifische Tumorthherapie“, bei der ganz gezielt spezifische Hemmstoffe gegen die in den Brustkrebszellen fehlgesteuerten Enzyme für die Therapie eingesetzt werden.

Ein bestimmter Signalweg aus mehreren hintereinander geschalteten Enzymen, der häufig beim Brustkrebs verändert ist und falsche Signale zur Zellvermehrung in den Brustdrüsenzellen erzeugt, besteht aus den Enzymen HER2, HER3, PI3-Kinase, AKT und mTOR. Mehrere Inhibitoren gegen die Enzyme in diesem Signalweg werden zurzeit in klinischen Studien getestet. Dieser Signalweg spielt eine wichtige Rolle für das Wachstum von Brustkrebszellen, aber auch für deren Bewegung (Migration), von der man annimmt, dass sie wichtig für die Metastasierung von Brustkrebszellen ist. Hierbei lösen sich Brustkrebszellen vom Tumor in der Brustdrüse ab und gelangen über das Blut oder die Lymphe in andere Organe im Körper wie Knochenmark, Lunge oder Gehirn, woraus dann neue Tumore (Metastasen) entstehen. Ist dieser Zustand erreicht, so verschlechtern sich der Therapieerfolg und das Überleben der Patientinnen sehr.

Das Ziel des vorliegenden Forschungsprojektes ist es daher, die mögliche Beteiligung des o.g. Signalwegs mit seinem zentralen Signalenzym AKT am Prozess der Metastasierung von Brustkrebszellen ins Knochenmark, dem häufigsten betroffenen Organ für die Metastasierung, molekular zu verstehen. Dabei sollen drei Fragen experimentell untersucht werden: 1. Spielt AKT eine Rolle beim Anheften (Adhäsion) der Brustkrebszellen an die Wand des Blutgefäßes im Knochen, welches die Voraussetzung für das Auswandern der Brustkrebszellen aus dem Blut ins Knochenmark darstellt? 2. Ist AKT an der Auflösung der Knochenstruktur (osteolytische Läsionen) beteiligt, die häufig bei Brustkrebs-Patientinnen mit Knochenmetastasen beobachtet werden und durch eine Stimulation von Knochen-auflösenden Zellen (Osteoklasten) durch die metastasierten Brustkrebszellen induziert wird und 3. Korreliert bei Patientinnen mit Brustkrebs die Aktivierung von AKT im Primärtumor mit dem Auftreten von Metastasen im Knochenmark?

Sollte sich in diesem Forschungsprojekt AKT als ein wichtiges Molekül für die Knochenmetastasierung herausstellen, so könnte in weiteren Studien versucht werden, durch spezifische Hemmung von AKT die Knochenmetastasierung von Brustkrebszellen zu unterdrücken und damit möglicherweise den Therapieerfolg zu verbessern.