

Neue Risiko-Gene für triple-negativen Brustkrebs entdeckt

Das triple-negative Mammakarzinom wird häufig durch vererbte Gen-Mutationen ausgelöst. Doch längst sind nicht alle problematischen Veränderungen bekannt. Forscher der Medizinischen Hochschule Hannover haben nun neue Risiko-Gene entdeckt, einige davon mit therapeutischer Relevanz. Die wegweisende Arbeit wurde durch eine Anschubfinanzierung der Niedersächsischen Krebsgesellschaft ermöglicht.

Frauen mit Mutationen in bestimmten Genen wie BRCA1 und BRCA2 haben ein stark erhöhtes Risiko, an Brustkrebs zu erkranken. Besonders häufig tritt bei ihnen das bislang schwer behandelbare triple-negative Mammakarzinom auf. Man vermutet, dass viele weitere seltenere Genmutationen und Genvarianten an der Entstehung dieses Subtyps beteiligt sind.

Um den krankheitsauslösenden Veränderungen auf die Spur zu kommen, haben Forscher der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) ein aufwändiges Projekt gestartet. Durch Next Generation Sequencing und genomweite Assoziationsstudien mit internationalen Partnern gelang es dem Team um Dr. Thilo Dörk-Bousset, mehrere bisher unbekannte Mutationen in neuen Kandidaten-Genen zu entdecken und zu beschreiben.

Das Gen BARD1 galt bereits als Kandidat, jedoch war sein genaues Risiko bislang unbekannt. Das Forscherteam konnte im Projekt eine relevante Stoppmutation finden, die das Erkrankungsrisiko in etwa verdoppelt. „BARD1 kodiert für einen Partner von BRCA1 und ist definitiv ein Risiko-Gen – mit starker Tendenz zum triple-negativen Mammakarzinom“, erläutert Thilo Dörk-Bousset eine wichtige neue Erkenntnis aus der Studie. Die Ergebnisse wurden in der Zeitschrift Cancers und im New England Journal of Medicine veröffentlicht.

Darüber hinaus konnten die Forscher PALB2 als Risiko-Gen für eben diesen Brustkrebstyp dingfest machen. Mit einer Erkrankungswahrscheinlichkeit von 30 bis 50 Prozent spielt PALB2 nun in der gleichen „Hochrisiko-Liga“ wie BRCA1 und BRCA2. Diesen Ergebnissen trägt die AGO Kommission Mamma in ihren aktuellen Empfehlungen Rechnung.

Die MHH-Forscher vermuten, dass diese beiden Risiko-Gene auch therapeutisch von Bedeutung sind. Erst seit kurzem weiß man, dass BRCA1-Mutationsträgerinnen mit triple-negativem Brustkrebs von einer neoadjuvanten Chemotherapie profitieren. Durch die vorgeschaltete Chemo ist zum Zeitpunkt der Operation in etwa 60 Prozent der Fälle kein Tumor mehr nachweisbar. „Wir vermuten, dass eine neoadjuvante Chemotherapie auch den Patientinnen mit BARD1- oder PALB2-Mutation Vorteile bringen könnte“, sagt Professorin Tjoung-Won Park-Simon, Bereichsleiterin Onkologie an der MHH-Frauenklinik. Das gleiche gelte für die Therapie mit PARP-Inhibitoren, die in Studien bereits vielversprechende Ergebnisse zeigten. Ihre Vermutungen werden die Krebsforscher jetzt in einer Studie des neu gegründeten niedersächsischen „Netzwerks Brustkrebs“ überprüfen. 5.000 Brustkrebspatientinnen nehmen daran teil und werden mindestens fünf Jahre lang nachbeobachtet.

In dem Projekt wurde die Rolle zahlreicher weiterer Gene untersucht, zum Teil mit sogenannten Exom-Analysen, bei der die kodierenden Abschnitte aller Gene sequenziert werden.

Während sich etwa der Verdacht, dass FANCC und FANCM Brustkrebs-Gene sein könnten, nicht generell bestätigte, bleiben sie für das triple-negative Mammakarzinom weiterhin Kandidaten. Ferner konnten die Forscher zeigen, dass Varianten des Gens USP39 vielleicht einen Risikobeitrag leisten. Dieser sei zwar erwartungsgemäß nicht besonders groß, aber „viele Varianten mit geringem Risiko können in der Summe einen erheblichen Risikobeitrag leisten“, sagt Dörk-Bousset. „Darum ist es so wichtig, diese Veränderungen zu kennen, und darum sind wir der Niedersächsischen Krebsgesellschaft für ihre Projektförderung außerordentlich dankbar.“

Text: Beatrice Hamberger

Stand: November 2021