

# Das Prädiktor-Gen – ein Paradigmenwechsel

Seit Jahrzehnten sind Wissenschaft und Forschung dem p53-Gen auf der Spur. Es wurde früh als potenziell wichtiger Marker erkannt, aber uneinheitliche Analyseverfahren ließen es als fragwürdig erscheinen, ob es jemals zu praxis- und patientenrelevantem Nutzen eingesetzt werden könnte.

► Des Rätsels Lösung gelang einer Forschungsgruppe rund um die Österreicherin Univ.-Prof. Dr. Daniela Kandioler von der Chirurgischen Universitätsklinik am AKH Wien. Ihre Forschungsergebnisse sind das Resultat einer rund zwölfjährigen Suche nach dem „Stein der Weisen“ in Sachen p53-Gen. „Der klinische Einsatz des p53-Marker ist die wahrscheinlich vielversprechendste Strategie, die Effizienz der Krebstherapie sprunghaft zu steigern und gleichzeitig das Risiko für die Patienten zu reduzieren. Denn die Frage, welcher Patient auf eine Krebstherapie anspricht und welcher nicht, ist eine ganz entscheidende“, erklärte Kandioler.

Dem Tumor-Suppressor-Gen p53 wurde dank seiner einzigartigen biologischen Funktionen schon lange ein großes Potenzial als Biomarker attestiert. Die Hürde bestand darin, dass bisher der Markertyp nicht bekannt war, wobei es die Frage „prognostisch oder prädiktiv“ zu beantworten galt. Prognostische Marker evaluieren bei Krebserkrankungen die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls, ohne Berücksichtigung einer medikamentösen Therapie. Prädiktive Marker bewerten die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf eine Krebstherapie.

Bisher ging man davon aus, dass ein mutiertes p53-Gen im Tumor per se eine schlechte Prognose für den Krebspatienten bedeute, mit der Folge, dass Studienergebnisse missinterpretiert wurden. Hinderlich war auch die Verwendung zahlreicher höchst unterschiedlicher p53-Tests, die stark abweichende, ja, sogar widersprüchliche Resultate lieferten. Mithilfe eines neu entwickelten, hoch sensitiven Gentests (MARK53®-Analyse) konnte jetzt reproduzierbar gezeigt werden, dass zwischen dem p53-Gen und chemotherapeutischen Substanzen eine starke Wechselwirkung besteht.

## Resistenz gegen Chemotherapie

Das p53-Gen kontrolliert sämtliche Schlüsselfunktionen im Leben und Sterben einer Zelle. Es wird besonders dann aktiv, wenn es zu einer Schädigung der Erbinformation (DNA) kommt. Durch das Stoppen des Zellzyklus verhindert das p53 Gen zunächst die Zellteilung und damit die Weitergabe der geschädigten Erbinformation. In der Folge leitet es, wenn möglich, die Reparatur der DNA oder – bei massivem Schaden – den programmierten Zelltod ein.

Genau diesen Mechanismus des programmierten Zelltodes nutzen zahlreiche Chemotherapeutika, indem sie massive DNA-Schäden verursachen, die über ein intaktes p53-Gen zum Zelltod führen. In

vielen Fällen ist das p53-Gen in Krebszellen aber häufig selbst von genetischer Mutation betroffen. Damit kann es seiner Reparaturfunktion nicht mehr nachkommen. Die Folge: Resistenz gegen Chemotherapie und Bestrahlung.

Bei über 600 Krebspatienten wurde jetzt in mehreren klinischen Studien bestätigt, dass häufig angewandte Chemotherapien bei Patienten mit normalem p53-Genstatus wesentlich wirksamer sind als bisher angenommen, während sich die gleiche Chemotherapie bei Patienten mit mutiertem p53-Genstatus negativ auf deren



Krankenhaus-  
und Ärzte-Bedarf

- + Praxisbedarf, Einrichtung und Zubehör von A(rzttaschen) bis Z(entrifugen)
- + Zubehör für Erste-Hilfe und Notfallversorgung
- + Sportmedizinisches Zubehör und mehr ...



Generalvertrieb von



NOBA – Verbandmittel



KÄB Handelsges.m.b.H.  
5421 Adnet Nr. 293

Tel. 06245/84051, Fax 06245/87149  
Mail: office@kaeb.at, www.kaeb.at



**„Der klinische Einsatz des p53-Markers ist die wahrscheinlich vielversprechendste Strategie, die Effizienz der Krebstherapie sprunghaft zu steigern.“**

Univ.-Prof. Dr. Daniela Kandioler, Chirurgische Universitätsklinik, AKH Wien

Überleben auswirkt. Diese Wechselwirkung konnte bei Patienten mit Speiseröhrenkrebs, Dickdarmkrebs und Lebermetastasen nachgewiesen werden und dürfte auch für Lungen- und Brustkrebs relevant sein. Weiters dürfen die Erkenntnisse auch auf eine Radiotherapie übertragen werden.

Kandioler auf die Frage, ob das alles nur auf die bereits erhobenen Karzinome zutrifft: „Wir gehen davon aus, dass wir mit diesem Phänomen bei allen Krebsformen rechnen müssen.“ Das heißt aber ergo, keine Chemo, keine Radiotherapie ohne gewissenhafte Bearbeitung der Frage nach der p53-Funktion. Das wird auch die Gesundheitsökono-

men freuen, denn das Sparpotenzial bei entbehrlichen Onkotherapien scheint derartig hoch, dass die Kosten von rund 900 Euro pro Test dagegen recht bescheiden anmuten.

#### Standardisierter Test

Abschließend sei angemerkt, dass man sich bewusst sein sollte, dass hier jahrelang zähe und überaus harte Forschungsarbeit geleistet wurde, an deren Beginn mit Sicherheit die persönliche Vision stand – vielleicht zu dieser Zeit als Utopie verlacht –, Licht in die Frage nach der exakten Rolle des p53-Gens zu bringen. Keine glücksspielhaften Wissensgewinne, die über Nacht kommen, son-

dem mühevolle, steinige Wege, gepflastert mit Irrtümern, Widerstand und vielleicht auch Hämehäme. Dafür gebührt dem Kandioler-Team neben der Achtung des wissenschaftlichen Erfolges besonderer Respekt – nicht zuletzt vor dem Hintergrund eines Zeitgeistes, der immer mehr den raschen Erfolg höher preist als das Resultat ehrlicher, harter Arbeit. Und noch ein Spezifikum dürfte geglückt sein: Hier wurde über den speziellen Test etwas geschaffen, das aus sich heraus in der Lage ist, wirtschaftlich neue, künftige Wissenschaftsarbeit zu finanzieren – etwas, das wir bisher vor allem von den US-Universitäten kennen, die aus eigenen Patentrechten eine Menge wirtschaftlicher Gewinne generieren. Jetzt geht es für Kandioler darum, den Marker p53 in die breite, klinische Anwendung zu bringen, um jene Patienten zu selektieren, die von einer präoperativen Chemotherapie tatsächlich profitieren. Mit der MARK53®-Analyse steht jetzt ein standardisierter und klinisch geprüfter Test zur Verfügung. **us■**

## Dickdarm: Tumorrezidive vermeiden

Grazer Wissenschaftler entdecken neue Biomarker, die Einblicke in das Tumorwachstum und die Resistenzmechanismen von Chemotherapien bei Dickdarmkrebspatienten geben.

► Patienten mit einem Kolonkarzinom haben eine gute Chance, durch eine Operation geheilt zu werden. Um die Überlebenschance weiter zu erhöhen, wird in vielen Fällen zusätzlich noch eine vorbeugende Chemotherapie verabreicht. Leider ist diese zusätzliche Chemotherapie nur bei einem Teil der Patienten tatsächlich erfolgreich. Andererseits gibt es eine Subgruppe an Patienten mit einem erhöhten Risiko, der man die Chemotherapie und die damit verbundenen Nebenwirkungen ersparen könnte, weil sie ohnehin gesund bleiben werden. Es gibt bislang keine zuverlässigen Biomarker, um jene Subgruppe an Patienten zu identifizieren, die jedenfalls eine Chemotherapie benötigen. Bei der Analyse von Gewebeproben von Tumorpatienten konnten Grazer Wissenschaftler kürzlich einen Genotyp identifizieren, bei dem die Zeit bis zum Wiederauftreten der Erkrankung verkürzt

ist und der offensichtlich nicht von der Chemotherapie profitiert.

#### Mobilität von Krebszellen

An der Klinischen Abteilung für Onkologie, Med Uni Graz, unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. Hellmut Samonigg, gingen Wissenschaftler der Frage nach, ob es in Gewebezellen von Tumorpatienten bestimmte genetische Varianten gibt, die mit Tumorrezidiven assoziiert sind. Um in die Blutbahn eindringen und sich an anderer Stelle festsetzen zu können, muss eine Tumorzelle ihren ursprünglichen epithelialen Charakter verlieren und sich in eine Zelle mit mesenchymalen Eigenschaften transformieren. Eine entscheidende Rolle in diesem Prozess spielt die Aktivierung von bestimmten Stammzell-Signalwegen. Die Grazer Wissenschaftler fanden heraus, dass eine bestimmte Variante im Gen GLI1

bei homozygotem Vorliegen mit einer verkürzten Zeit bis zum Wiederauftreten der Erkrankung assoziiert war. „Die mutierte Variante beeinflusst den Hedgehog-Signalweg, der die Mobilität von Krebszellen steuert“, erläutert Samonigg die Funktion des Proteins. Die Analyse der Daten ergab auch, dass Patienten mit dem homozygot mutierten Genotyp nicht von der Sicherheits-Chemotherapie profitierten. Die gefundene Genvariante hat also einen prädiktiven Wert, um das Wiederauftreten der Erkrankung und eine mögliche Resistenz gegen eine vorbeugende Chemotherapie vorherzusagen. „Unsere Ergebnisse tragen maßgeblich zum besseren Verständnis der Tumorbiologie von Kolonkarzinomen bei“, so der Onkologe. Ob dieser Biomarker auch für den klinischen Einsatz geeignet ist, muss allerdings noch in weiteren Studien untersucht werden. [www.medunigraz.at](http://www.medunigraz.at)