

Wissenschaftler der Abteilung Molekulare Genetik am DKFZ erforschen mit Hilfe von Gewebeproben der PATH Biobank aggressive Tumoren!

In der Fachzeitschrift *Oncogene* aus dem Nature Research Verlag ist am 20.03.2017 der Artikel „The branched-chain amino-acid transaminase 1 sustains growth of antiestrogen-resistant and ER α -negative breast cancer“ erschienen. (Thewes et al., *Oncogene* advance online publication, doi: 10.1038/onc.2017.32). Die PATH Biobank konnte für diese Forschungsarbeit Tumorproben von 18 Frauen mit loko-regionärem Rezidiv und Proben von 14 Frauen mit primärem Brustkrebs zur Verfügung stellen.



Zusammenfassung des Artikels: Für Antiöstrogen-resistenten Brustkrebs gibt es nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten, da Angriffspunkte für Therapeutika fehlen, bzw. nicht bekannt sind. Eine Arbeitsgruppe um Prof. Peter Lichter am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg konnte zeigen, dass die Branched-Chain Amino-Acid Transaminase 1 (BCAT1) eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Antiöstrogen-resistenten und Östrogenrezeptor-negativen Brusttumoren spielt. Dafür wurden die Genexpressionsprofile von Antiöstrogen-sensitiven und Antiöstrogen-resistenten Zelllinien miteinander verglichen. Eines der am stärksten hochregulierten Transkripte in Antiöstrogen-resistenten Zellen war BCAT1. BCAT1 spielt eine Rolle bei der Zellproliferation und dem Metabolismus von Aminosäuren.

In 57,8% aller untersuchten Tumore konnte BCAT1 nachgewiesen werden, in gesundem Brustgewebe kommt es dagegen kaum vor. Die tumorspezifische Expression von BCAT1 steht in Zusammenhang mit hohen Ki-67 Werten, ein weiterer Hinweis auf die Rolle bei der Zellproliferation und somit ein Merkmal für die Aggressivität der Erkrankung. Es konnte gezeigt werden, dass bei Patientinnen mit Tumoren, die eine hohe BCAT1 Expression aufweisen, das Gesamtüberleben verringert ist. Erhöhte BCAT1 Werte fanden sich auch bei sekundär Antiöstrogen-resistenten Tumoren von Frauen mit loko-regionärem Rezidiv. Bei Frauen, deren primärer Brustkrebs einen hohen BCAT1 Wert hatte und die mit Tamoxifen behandelt wurden, trat das Rezidiv zudem früher auf.

BCAT1 war in 51,6% der Östrogenrezeptor-positiven (ER α +) und 75,4% der Östrogenrezeptor-negativen (ER α -) Brusttumore nachweisbar. Östrogenrezeptoren befinden sich im Zytoplasma und in aktivierter Form vor allem im Zellkern, wo sie zentral an der Regulation der Gentranskription beteiligt sind. Mit verschiedenen Probenkollektiven und Datensätzen konnte nachgewiesen werden, dass es in ER α -negativen Tumoren zu einer gesteigerten Expression von BCAT1 kommt. BCAT1 wird jedoch nicht direkt durch ER α reguliert, es konnte aber eine Tendenz beobachtet werden, die zeigt, dass BCAT1 und ER α invers exprimiert werden. Die BCAT1 Expression wird neben der indirekten Regulierung durch ER α über DNA Methylierung gesteuert. Verringerte Methylierung des BCAT1-Promotors konnte mit dem BCAT1 Vorkommen in ER α -negativen Zellen in Verbindung gebracht werden, während in ER α + Zellen ohne BCAT1 Vorkommen verstärkte Methylierung vorlag.

Wurde das BCAT1-Gen stillgelegt, nahm die Proliferation in allen Zelllinien ab, unabhängig ob sie Antiöstrogen-sensitiv oder -resistent waren. Dies deutet darauf hin, dass alle Zellen auf BCAT1 angewiesen sind, der Bedarf bei resistenten Zellen jedoch stark erhöht ist. Um alle gefundenen Ergebnisse *in vivo* zu verifizieren, wurde ein Mausmodell mit induzierbarer BCAT1 Expression entwickelt. Bei stillgelegtem BCAT1-Gen waren die gewachsenen Tumore um ein Zehnfaches kleiner. Dies bestätigt die Hypothese, dass BCAT1 das Wachstum von hochaggressivem Brustkrebs, wie z.B. Antiöstrogen-resistenten oder Hormonrezeptor-negativen Tumoren, fördert.