

Büro des Rektors
Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz

MMag. Gerald Auer
Öffentlichkeitsarbeit und Veranstaltungsmanagement

gerald.auer@medunigraz.at
Tel +43 / 316 / 385-72023
Fax +43 / 316 / 385-72030

Presseinformation
Zur sofortigen Veröffentlichung

Dickdarmkrebs: Neuer Behandlungsansatz erforscht
„Dark site of the genome“ im Zentrum der Wissenschaftler*innen

Graz, am 12. Jänner 2021: Wissenschaftler*innen der Med Uni Graz haben einen neuen Faktor in der Entstehung und für die Behandlung von Dickdarmkrebs entdeckt. Über RNA-basierte therapeutische Ansätze könnte in weiterer Folge die Krankheitsausbreitung verhindert werden. Die Forschungsergebnisse wurden kürzlich im renommierten Journal „Gut“ veröffentlicht.

Dickdarmkrebs: „Dark site of the genome“ im Zentrum

Österreichweit ist Dickdarmkrebs (Kolonrektal-Karzinom) bei Männern und Frauen die dritthäufigste Krebserkrankung. Auf die verbesserten Früherkennungsmaßnahmen und neuen Behandlungsmethoden zurückführend, sind Neuerkrankungen und Sterblichkeit in den letzten Jahren gesunken, dennoch versterben rund 3.000 Österreicher*innen jährlich an den Folgen der Erkrankung. „Auch weltweit ist das Kolorektal-Karzinom eine der drei häufigsten Ursachen für krebsbedingte Todesfälle“, wie Martin Pichler, Klinische Abteilung für Onkologie der Med Uni Graz, berichtet.

Dickdarmkrebs entsteht über mehrere Jahre aus dem normalen Darmepithel, wobei dessen Entstehung durch Umweltfaktoren wie Bewegungsmangel und ungesunde Ernährung sowie genetische Faktoren gefördert wird. „Die Entstehung ist komplex; neben klassischen genetischen Faktoren, wie Veränderungen in Tumor-Suppressor und Onkogenen, die bereits seit den 1990er Jahren im Multi-Step Modell der Karzinogenese von Fearon und Vogelstein zusammengefasst wurden, stehen auch andere molekulare Faktoren im Zusammenhang“, beschreibt Martin Pichler. Trotz der enormen Fortschritte durch das „Humane Genome Project“ und der vollständigen Beschreibung des humanen Genoms und dessen Protein-kodierenden Genen, ist der Großteil der DNA Sequenz (auch als „Dark matter“ bezeichnet) in seiner Funktion unerforscht. In vielen dieser Bereiche findet aktive Transkription, also die Erzeugung von RNA statt, ohne jedoch daraus ein Protein zu translatieren. Diese Genom-Abschnitte und daraus resultierende RNA werden auch als Non-Coding RNA bezeichnet. „Es ist wie ein versunkener Schatz der erst gefunden werden muss, um seine Bedeutung zu erkennen“ fasst Martin Pichler die Besonderheiten des Forschungsgebietes zusammen.

Entdeckung: Neues RNA Molekül FLANC reguliert den Zelltod in Dickdarmkrebszellen

Der Onkologe und seine internationalen Kolleg*innen konnten im Bereich von repetitiven Genom-Sequenzen, die sich in bestimmten Abschnitten häufiger wiederholen, als die Zufalls-Wahrscheinlichkeit es voraussagen würde, eine neue Non-Coding RNA in Dickdarmkrebszellen entdecken. „Diese entsprechend dem Fundort als FLANC bezeichnete

RNA, ist in Dickdarmkrebsgewebe signifikant angereichert und führt bei Patient*innen zu einem deutlich schlechteren Krankheitsverlauf“, berichtet Martin Pichler. In Zellkultur und Mausmodellen konnten die Forscher*innen zeigen, dass FLANC die Metastasierungseigenschaften der Krebszellen durch Auslösen/Verhindern des Zelltodes regulieren kann.

Wissen über Mechanismus von Tumorzellen könnte neue Therapiechancen eröffnen

Dickdarmkrebs führt üblicherweise durch Ausbreitung („Metastasen“) in die Leber und andere Organe zu einem Krankheitsstadium, welches häufig nicht mehr heilbar ist. Daher haben sich die Forscher*innen in einem Mausmodell angesehen, ob durch eine therapeutische Beeinflussung von FLANC durch zielgerichtete Mikropartikel, welche RNA Therapeutika enthielten, diese Krankheit behandelt werden kann. „Zu unserer positiven Überraschung konnten wir einen dramatischen Rückgang der bereits messbaren Metastasen in der Leber nach einigen Behandlungen im Labormodell erkennen“, fasst Martin Pichler das vielversprechende Forschungsergebnis zusammen.

FLANC gehört zu Primaten-spezifischen Transkripten, und die Behandlung im Mausmodell hatte keine Nebenwirkungen in anderen Organen oder Entzündungsreaktionen zur Folge, wie das bei RNA-gerichtete Therapeutika manchmal beobachtet werden kann. „RNA-gerichtete Therapeutika erleben gerade eine Renaissance, sie werden bei der Behandlung von seltenen Erbkrankheiten, aber auch bei Volkskrankheiten wie der Hyper-Cholesterinämie bereits eingesetzt. Dies gibt uns Zuversicht auch in absehbarer Zukunft Medikamente gegen Krebserkrankungen auf dieser Basis zu entwickeln“, blickt Martin Pichler in die Zukunft. In der Zwischenzeit arbeiten der Onkologe und seine Kolleg*innen bereits an weiteren neuen Non-Coding RNA Molekülen und deren Charakterisierung auch bei anderen Krebserkrankungen wie Brust- und Nierenkrebs.

Weitere Informationen und Kontakt:

Assoz.-Prof. PD Dr. Martin Pichler
Medizinische Universität Graz
Universitätsklinik für Innere Medizin
Klinische Abteilung für Onkologie
Tel.: +43 316 385 81320
martin.pichler@medunigraz.at

Steckbrief: Martin Pichler

Martin Pichler ist Facharzt für Innere Medizin und forscht als Leiter der Forschungseinheit für Non-Coding RNA an der Med Uni Graz eingebettet in das Universitäre Comprehensive Cancer Center Graz zu neuen Therapieansätzen zur Behandlung von Dickdarmkrebs (Kolorektal-Karzinom). Im Rahmen eines vom FWF geförderten Schrödinger Projektes an einem der führenden Krebszentren der USA, dem MD Anderson Cancer Center, konnte er seine wissenschaftliche Arbeit im Bereich des Kolorektal-Karzinoms vertiefen. Seit 5 Jahren führt er als Adjunct Associate Professor mit internationalen Expert*innen in regelmäßigem Austausch seine Forschungsprojekte weiter fort.

Link zur Publikation

Therapeutic potential of FLANC, a novel primate-specific long non-coding RNA in colorectal cancer

<https://gut.bmj.com/content/69/10/1818>