

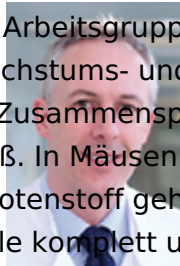
Interview mit Prof. Dr. Jens Siveke, Universitätsklinikum Essen.

30. Mai 2016

„In der Therapie des Pankreaskarzinoms steckt wesentlich mehr Dynamik als noch vor 5 Jahren“

Beim Pankreaskarzinom werden über molekulare Forschungsansätze zur Pathogenese vielversprechende Versuche zur Entwicklung möglicher neuer Therapien unternommen. JOURNAL ONKOLOGIE sprach mit Prof. Jens Siveke, Essen, über aktuelle Strategien sowie über die Identifizierung von RAC1 als Mediator der KRAS-Aktivierung.

Prof. Jens Siveke von der Universitätsklinik Essen und seine Arbeitsgruppe haben mit RAC1 ein Molekül identifiziert, das eine Schlüsselrolle für wichtige Wachstums- und Teilungsprozesse der Zelle spielt. Sie entwickelten ein System, mit dem sich das Zusammenspiel von KRAS, EGFR und RAC1 in verschiedenen Erkrankungsstadien untersuchen ließ. In Mäusen mit typischen KRAS-mutierten Bauchspeicheldrüsenzellen, in denen der RAC1-Botenstoff gehemmt wurde, konnte die Entartung der azinären vorgeschädigten Zelle zur Tumorzelle komplett unterdrückt werden.



JOURNAL ONKOLOGIE: Herr Prof. Siveke, wie kamen Sie auf RAC1?

Siveke: Die KRAS-Mutation ist beim Pankreaskarzinom eine sehr frühe genetische Veränderung, und über diesen Weg sind wir auf RAC1, das zur RAS-Familie gehört, als einen der Mediatoren aufmerksam geworden. Wir haben herausgefunden, dass der frühe Effekt der Tumorentstehung durch RAC1-Inaktivierung komplett inhibiert werden kann.

Es handelt sich bei RAC1 u.a. um einen wichtigen Entzündungsregulator, da tumorfördernde Entzündungsreaktionen, z.B. durch eine Bauchspeicheldrüsenentzündung, im Versuchsmodell wirkungsvoll geblockt werden konnten (1, 2).

JOURNAL ONKOLOGIE: RAC1 aktiviert also das KRAS-Onkogen?

Siveke: Das KRAS bewirkt, dass sich Zellen verändern und leichter in eine Tumorentstehung laufen. Doch wahrscheinlich wird die Zelle nicht nur über Signalwege reguliert, sondern auch über das Zytoskelett, das bestimmt, wie empfindlich eine Zelle gegenüber solcher Art von Stress ist. In der Zelle sind viele Organellen aktiv – Mitochondrien, endoplasmatisches Retikulum, Golgi-Apparat –, die über das Zytoskelett sehr dynamisch reguliert werden. RAC1 organisiert das Aktin-Zytoskelett, und wenn KRAS mutiert ist, sorgt RAC1 dafür, dass die Zelle sich so verändert, dass KRAS seine onkogene Wirkung vermitteln kann. Fehlt aber RAC1, dann werden bestimmte Veränderungen nicht zugelassen, die durch RAS ausgelöst werden, und die Vorläuferläsionen

kommen nicht mehr zur Geltung; die Funktion von KRAS wird blockiert.

JOURNAL ONKOLOGIE: Hat die Regulation des Zytoskeletts auch etwas zu tun mit der Bildung von fibrotischem Gewebe bei Pankreastumoren?

Siveke: Das hängt zusammen. RAC1 beeinflusst schon sehr früh – zumindest in unserem Modell – die Tumorentwicklung. Im Normalfall führt das mutierte KRAS dazu, dass RAC1 aktiviert wird und daraufhin die Zelle ihr Aussehen verändert. Mit diesen Veränderungen kommt es auch zur Produktion von Zytokinen und fibrotischen Faktoren, und um diese veränderten Bauchspeicheldrüsenzellen bildet sich Bindegewebe aus. Parallel ablaufende Prozesse interagieren und die Tumorkaskade gerät ins Laufen wie ein Schneeballsystem. Durch die Blockade von RAC1 werden diese Zellveränderungen sehr früh verhindert, ebenso die Produktion von Zytokinen und andere wesentlichen Faktoren.

JOURNAL ONKOLOGIE: Wie ließe sich das therapeutisch nutzen?

Siveke: RAC1 ist sehr schwer therapeutisch angebar, weil keine spezifischen Inhibitoren existieren. Gegen die Zielgene von RAC1 gibt es zwar Inhibitoren, wir wissen allerdings nicht, was passiert, wenn man Zielgene von RAC1 bei fortgeschrittener Erkrankung hemmt. Sinnvoll wäre dieser Ansatz, wenn früh veränderte Zellen vorliegen, also bei Risikopersonen, um die Kaskade der Tumorentstehung aufzuhalten. Das Problem ist nur, dass wir diese Risikopatienten zur Zeit noch nicht identifizieren können. Der Tumor wird in der Regel erst sehr spät entdeckt. Es gibt seltene Risikopopulationen, z.B. solche mit familiärer Belastung, bei denen man sich das überlegen könnte. Ganz speziell sind das z.B. Patienten mit hereditärer Pankreatitis, da diese Gruppe ein sehr großes Risiko für ein Pankreaskarzinom hat.

JOURNAL ONKOLOGIE: Welchen Stellenwert hat die Immuntherapie beim Pankreaskarzinom?

Siveke: Die Immuntherapien, die beim malignen Melanom und bei der Lunge so erfolgreich sind, waren bisher beim Bauchspeicheldrüsenkrebs nicht sehr erfolgreich. Wahrscheinlich führt die Bildung von immunsuppressiven Zytokinen im Krankheitsverlauf dazu, dass das Immunsystem im Tumor sehr stark supprimiert wird. Die eigene Immunantwort, die in der Lage wäre, den Tumor zu attackieren, wird unterdrückt. Zur Zeit gibt es viele Bemühungen, über bestimmte Zytokine, Impfungen und Kombination mit Immuncheckpointblockaden das Immunsystem zu aktivieren, so dass es gegen diese Tumorzellen vorgehen kann.

JOURNAL ONKOLOGIE: Ist das Stroma-Targeting noch aktuell?

Siveke: Lange Zeit war man überzeugt, dass eine Depletion des Stromas ein guter Ansatz wäre. Erste Studien hierzu mit Hedgehog-Inhibitoren waren aber nicht erfolgreich und mussten abgebrochen werden. In präklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass sich die Tumorzellen entdifferenzieren und noch aggressiver werden, wenn man versucht, das Stroma zu entfernen. Dennoch bin ich überzeugt davon, dass wir das Stroma angreifen müssen. Doch gibt es in diesem Stroma Faktoren, die eher tumorunterstützend und andere, die eher tumorschädigend sind, und

wir müssen lernen, welche Faktoren wir im Stroma angreifen müssen.

Wir haben in einer eigenen Arbeit einen neuen Therapieansatz beschrieben, der das IL-6 als wichtigen tumorfördernden Faktor beschreibt: Das Tumorwachstum konnten wir mit einer gegen IL-6 gerichteten Therapie inhibieren. Einer der frühen Effekte war, dass wir mit dieser Therapie auch die Zytokine hemmen konnten. Wir werden diesen Ansatz sicher weiter verfolgen, weil dies ein erster Weg sein könnte, tumorfördernde Zytokine im Tumor bzw. Stroma anzugreifen.

JOURNAL ONKOLOGIE: Nun gibt es beim Pankreaskarzinom weder Früherkennung noch etablierte Biomarker - was kann man empfehlen, um doch früher zu einer Diagnose zu gelangen?

Siveke: Ich habe in meiner Praxis erlebt, dass die Patienten, was den Bauchspeicheldrüsenkrebs betrifft, sehr viel sensibilisierter sind als noch vor einigen Jahren. Eine Gruppe, die mir sehr am Herzen liegt, sind die Patienten ab 50 bis 55 Jahre, die neu einen Diabetes entwickeln und bei denen die Ursache dafür nicht eindeutig ist. Das ist für mich ein Alarmzeichen und man sollte in solchen Fällen wenigstens eine Ultraschalluntersuchung an der Bauchspeicheldrüse durchführen. Diabetes kann ein Vorbote und damit ein „Biomarker“ für einen Bauchspeicheldrüsenkrebs sein. Die Hausärzte spielen hierbei eine zentrale Rolle und sind wichtige Partner in der weiteren Abklärung.

Klare Empfehlungen gibt es für die Reduktion der Risikofaktoren Rauchen, Übergewicht und Alkoholkonsum. Nikotin beispielsweise löst in den Zellen kleine Entzündungsreaktionen aus. Wenn eine Zelle eine KRAS-Mutation hat, kann eine zusätzliche Entzündungsreaktion eine Kaskade in Gang setzen. Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Familienanamnese. Falls nahe Verwandte Bauchspeicheldrüsenkrebs haben, sollte man sich in einer Spezialambulanz vorstellen.

Ein großes Thema sind auch die Pankreaszysten, die zunehmend häufiger bei Patienten gefunden werden, bei denen wegen anderen Ursachen eine bildgebende Untersuchung wie Ultraschall, CT oder MRT gemacht wurde. Solche Zysten gehören einmal in einem Zentrum abgeklärt. Auch das wäre eine Art von Früherkennung.

JOURNAL ONKOLOGIE: Wie bewerten Sie die Ergebnisse mit den neuen Chemotherapieschemata?

Siveke: Zwei bis fünf Monate Überlebenszeitverlängerung können für den einzelnen Patienten schon sehr viel sein – und es handelt sich um Medianwerte. Viele Patienten sprechen nicht auf die Therapie an – das heißt auf der anderen Seite, dass die Patienten, die ansprechen, durchaus ein oder eineinhalb Jahre mit der Therapie länger leben. Das ist eine lange Zeit. Deshalb haben wir einen großen Fortschritt gemacht. Fatalismus wird dieser Erkrankung nicht gerecht. Natürlich sind wir beim Pankreaskarzinom noch nicht so weit wie bei vielen anderen Tumoren. Aber zumindest gibt es jetzt zielgerichtete Ansätze, mit denen wir neue Ideen entwickeln. Ich glaube auch, dass wir eine Patientengruppe finden werden, die von den Immuntherapien profitiert. Und es werden sich auch beim Pankreaskarzinom – wie bei anderen Tumoren – Subgruppen für verschiedene Therapieansätze finden lassen.

Wir sollten die Patienten motivieren, sich einmal in einer Spezialambulanz oder einem Zentrum

vorzustellen und die Möglichkeit einer Zweitmeinung wahrzunehmen.

Studien sind eine aus meiner Sicht ganz wichtige Möglichkeit, unseren Patienten neue Therapiekonzepte zukommen zu lassen. In Essen führen wir Genuntersuchungen sehr früh durch, wenn wir Studienmöglichkeiten sehen, und ich prüfe, ob Patienten möglicherweise für eine Immuntherapie in Frage kommen. Das sind keine zugelassenen Therapien, doch wir müssen für diese Patienten alles versuchen. Eine stetige Evaluation der Möglichkeiten sollten wir für unsere Patienten leisten.

Ich kann zwar nicht mit konkreten Hoffnungsschimmern aufwarten, doch in der Therapie des Pankreaskarzinoms steckt sicher wesentlich mehr Dynamik als noch vor 5 Jahren. Ideen gibt es genügend und auch viele kleinere Studienansätze, die sehr früh schon zeigen, welcher Weg gangbar ist. Die Aktivität ist da und ich sehe doch optimistisch in die Zukunft.

Vielen Dank für das Gespräch!

Literatur:

(1) Mazur PK et al. *Nature Med* 2015;21:1163-71.

(2) Heid I et al. *Gastroenterology*, 2011;141(2): 719-30.