

05. Juli 2018

Unerwartete Wirksamkeit von SHP2-Inhibitoren gegen Lungen- und Bauchspeicheldrüsenkrebs im Mausmodell

Ein neuer Anti-Krebswirkstoff könnte gegen mehr Krebsarten eingesetzt werden als bisher angenommen. Ein Team der Technischen Universität München (TUM) zeigte im Mausmodell und an Patientenproben, dass SHP2-Inhibitoren auch gegen aggressive und schwer therapierbare Tumoren wie Lungen- und Bauchspeicheldrüsenkrebs wirken könnten. In laufenden klinischen Studien sind diese Krebsarten bisher ausgeschlossen.

Die KRAS-Mutation führt dazu, dass das KRAS-Protein, das unter anderem für die Zellteilung verantwortlich ist, nicht mehr korrekt funktioniert und dauerhaft aktiv ist. Aus diesem Grund teilt sich die Zelle unkontrolliert und Tumoren entstehen. Diese KRAS-Tumoren machen etwa ein Drittel aller menschlichen Tumore aus. Das Problem: Das KRAS-Protein ist auch in gesunden Zellen aktiv und so wichtig, dass es sich therapeutisch nicht einfach ausschalten lässt.

Neue Waffe gegen KRAS-Tumoren

Deshalb sind Prof. Hana Algül, Mildred-Scheel-Professor für Tumormetabolismus und Leiter der Gastrointestinalen Onkologie der Medizinischen Klinik II am Klinikum rechts der Isar, und sein Team auf der Suche nach anderen Angriffspunkten. „Man glaubte bisher, dass die KRAS-Mutation so starke Auswirkungen hat, dass Angriffe an anderen Stellen folgenlos bleiben würden“, erklärt er. Die Forscher bewiesen in ihrer neuen Studie aber das Gegenteil. Sie zeigten, dass das regulatorische Protein SHP2, entgegen der bisherigen Annahme in der Fachwelt, auch in KRAS-Tumoren ein geeignetes Ziel für Medikamente ist und die neuen SHP2-Inhibitoren wirken.

Protein SHP2 ist essentiell für Tumorwachstum

Sie arbeiteten unter anderem mit Mäusen, die ein fehlerhaftes KRAS-Protein hatten. Entfernten sie zusätzlich das Protein SHP2 bei den Tieren, bildeten sie keine Tumore mehr. Das Forschungsteam konnte somit beweisen, dass SHP2 für die Tumorbildung essentiell ist und deshalb SHP2 auch in den aggressiven KRAS-Tumoren ein entscheidendes Ziel für Therapien sein könnte.

Die Ergebnisse bestätigten sich, als sie die neuen SHP2-Inhibitoren im Mausmodell einsetzten: Bestehende Tumore wuchsen unter Einsatz des SHP2-Hemmstoffs langsamer und konnten besser kontrolliert werden.

Wirkstoffkombination hilft gegen Resistenzen

Die Ergebnisse könnten auch ein weiteres Problem bei der Therapie von KRAS-Tumoren lösen: Sie werden häufig resistent gegen Medikamente. Das Team testete den neuen Wirkstoff in Kombination mit MEK-Inhibitoren, welche bereits therapeutisch eingesetzt werden. „Sie sind zwar wirkungsvoll, erzeugen aber bei vielen Patienten schon nach kurzer Zeit resistente Krebszellen“, erklärt Katrin Ciecieski, Mitautorin der Studie. Der neue SHP2-Inhibitor, so zeigte die Studie, machte die resistenten Krebszellen auch wieder zugänglich für die alten MEK-Inhibitoren. Eine Kombination beider Wirkstoffe könnte somit eine neue Therapiemöglichkeit bei resistenten Tumoren sein, meint Hana Algül.

„Wir zeigen, dass diese neue Wirkstoffklasse sowohl alleine als auch kombiniert Erkrankten künftig helfen könnte.“

Für viele Patientinnen und Patienten kann das lebensverlängernd sein“, sagt Algül. Er empfiehlt daher, Patienten mit aggressiven KRAS-Tumoren in die laufenden klinischen Studien aufzunehmen. Gemeinsam mit seinem Team wird er bald die Erkenntnisse in eine eigene klinische Studie einbringen.

Quelle: Technische Universität München

Literatur:

Ruess, D. A., G. J. Heynen, K. J. Cicielski, J. et al.

Mutant KRAS-driven cancers depend on PTPN11/SHP2 phosphatase.

Nature Medicine, 2018, DOI: 10.1038/s41591-018-0024-8

<https://www.nature.com/articles/s41591-018-0024-8>