

30. April 2019

Glioblastom: Bevacizumab und Blockade des Apelin-Rezeptors hemmen die Angiogenese im Mausmodell

Beim Glioblastom hat die antiangiogene Therapie keinen Erfolg gezeigt. Diese Behandlung zielt darauf ab, mit Wirkstoffen wie Bevacizumab die Bildung neuer Blutgefäße zu verhindern, über die sich die meisten bösartigen Tumoren mit Nährstoffen für ihr aggressives Wachstum versorgen. Doch abgehakt ist das Prinzip der Antiangiogenese noch lange nicht: Wissenschaftler des Labors für Neurochirurgische Forschung in Großhadern unter der Leitung von Prof. Dr. Rainer Glaß haben einen neuen Ansatzpunkt für die Therapie gefunden. Die Studienergebnisse wurden jetzt in „Cancer Research“ veröffentlicht (1).

An einem Glioblastom erkranken allein in Deutschland jährlich 3.000 bis 4.000 Menschen. Durchschnittlich überleben die Patienten nach Diagnose nur etwa 15 Monate. Die Zellen des Glioblastoms wachsen zum einen hoch aggressiv. Zum zweiten bleiben die üblichen Waffen der Medizin im Kampf gegen den Krebs weitgehend stumpf. Eine operative Entfernung des Tumors ist nur unvollständig möglich. Auch Chemo- und Strahlentherapie wirken nur begrenzt.

Die Tumoren wurden noch aggressiver

„Deshalb sucht die Medizin dringend neue Therapieoptionen“, sagt Dr. Roland Kälin. Er leitet die neurovaskulären Projekte in der Neurochirurgischen Forschung. Vor mittlerweile vielen Jahren entdeckten Wissenschaftler den VEGF-Signalweg, den Krebszellen für die Angiogenese brauchen. Doch die Blockade dieses Signalweges mittels Bevacizumab brachte keine entscheidenden Überlebensvorteile für die Patienten. Speziell in Glioblastomen kann alles sogar noch schlimmer werden: In vielen Fällen erhöht sich die Streuung von Zellen aus den Tumorherden in andere Gehirnareale noch, wodurch neue Krebsinseln entstehen. Und: Die Tumoren aktivieren alternative molekulare Signalwege für das Gefäßwachstum.

Überlebenszeit verbessert sich deutlich

Die Münchner Forscher um Glaß haben z.B. den Signalweg um den Apelin-Rezeptor im Fokus. Bindet Apelin an den Rezeptor, kommt die Angiogenese in Gang. In neuen Studien mit Mäusen haben Glaß, Kälin und ihre Kollegen nun gezeigt: Ein Apelin-F13A genanntes Peptid kann den Rezeptor besetzen, sodass Apelin nicht mehr daran binden kann. „Der Angiogenese-Signalweg ist damit unterbrochen“, erklärt Kälin. Behandelt man die Mäuse gleichzeitig mit Bevacizumab, ist auch der VEGF-Signalweg gehemmt. Aber, ganz entscheidend: ohne dass Glioblastom-Zellen andere Hirnbereiche besiedeln. Ergebnis letztendlich: Die Lebenszeit der Mäuse erhöhte sich deutlich.

Was bedeuten die Erkenntnisse für Patienten?

Kälin hält einen Test des kombinierten Therapieansatzes an Glioblastom-Patienten für sinnvoll: „So könnte man vielleicht eine lebensverlängernde Wirkung erreichen.“ Noch besser allerdings wäre es, ein small molecule zu entwickeln, das genau wie Apelin-F13A wirkt, aber noch viel stabiler ist. Erste Gespräche mit der Pharmaindustrie haben die Münchner Forscher angebahnt.

Quelle: Klinikum der Universität München

Literatur:

(1) Mastrella G, Hou M, Li M et al.

[Targeting APLN/APLNR improves anti-angiogenic efficiency and blunts pro-invasive side effects of VEGFA/VEGFR2-blockade in glioblastoma.](#)

Cancer Research 2019; doi:10.1158/0008-5472.CAN-18-0881.