

Krebstherapien nach Maß verlängern Leben

Marburger Krebsforscher haben aufgeklärt, welche molekularen Ursachen für Resistenzen gegen verschiedene Leukämiemedikamente verantwortlich sind. Die Wissenschaftler des "Marburger Carreras Leukämie-Centrum" belegen in mehreren Veröffentlichungen, wie sich die Prognosen für Krebspatienten verbessern lassen, wenn Molekularmedizin und Krankenversorgung eng ineinandergreifen.

In naher Zukunft könnte Krebs die Herz-Kreislauf-Erkrankungen als Todesursache Nummer 1 ablösen, wie es sich bereits in den Vereinigten Staaten und in China abzeichnet. "Akute Leukämien gehören zu den aggressivsten Tumorerkrankungen, die man beim Menschen kennt", erklärt Professor Dr. Andreas Neubauer, Leiter des Schwerpunkts Hämatologie, Onkologie und Immunologie an der Philipps-Universität Marburg. Ohne Therapie verlaufen diese Erkrankungen häufig innerhalb von 2 bis 4 Wochen tödlich.

"Eines der größten Probleme bei Krebs sind Resistenzen gegenüber Chemotherapeutika", führt der Onkologe aus. Der Behandlungserfolg bei Leukämie steigt, wenn der genetische Hintergrund der einzelnen Patienten berücksichtigt wird. "Wir träumen davon, dass jeder Patient seine individuell zugeschnittene Therapie bekommt."

Wie Neubauer hervorhebt, gehen Patientenversorgung und molekulargenetische Grundlagenforschung am "Marburger Carreras Leukämie-Centrum" Hand in Hand: So fließen die klinischen Befunde direkt in die Laborarbeit ein, deren Ergebnisse umgekehrt unmittelbar den Kranken zugute kommen können.

In den jüngsten Publikationen klärt Neubauers Team auf, welche Gene an verschiedenen Medikamentenresistenzen beteiligt sind und wie sie wirken. Die Erkenntnisse eröffnen neue Therapieoptionen.

Die aktuellen Veröffentlichungen gehen aus einer Klinischen Forschergruppe der Deutschen Forschungsgemeinschaft an der Philipps-Universität hervor, die sich mit Resistenzen gegenüber Krebsmedikamenten befasst (KFO 210). Die zugrundeliegende wissenschaftliche Arbeit wurde außerdem durch die "Von Behring-Röntgen-Stiftung", die "Deutsche José-Carreras Leukämienstiftung", das Bundesforschungsministerium und die "Deutsche Krebshilfe" finanziell gefördert.

Die aktuellen Veröffentlichungen im Einzelnen:

Neues Therapieziel bei Leukämie

•Stephan Metzelder, Christian Michel et al.: NFATc1 as a therapeutic target in FLT3-ITD-positive AML, Leukemia 2015, doi:10.1038/leu.2015.95

Das Gen NFATc1 ist verantwortlich für Resistenzen gegen das Krebsmedikament Sorafenib; eine Behandlung mit Cyclosporin A erhöht die Überlebenschancen für betroffene Leukämiepatienten.

Eine Mutation (ITD) im Gen FLT3 verschlechtert die Überlebensaussichten bei akuter myeloischer Leukämie. Das Medikament Sorafenib hemmt FLT3, doch kommt es auf längere Sicht häufig zu Rückfällen. Woran liegt das? Die

beiden Erstautoren Dr. Stephan Metzelder und Christian Michel aus der Arbeitsgruppe von Prof. Andreas Burchert identifizierten das Genprodukt NFATc1, das in betroffenen Zellen im Übermaß vorkommt. Inaktiviert man NFATc1, so durchlaufen die Zellen ein Programm, das zum Zelltod führt - die Krebszellen werden somit unschädlich. Schaltet man NFATc1 hingegen ununterbrochen an, so bleibt Sorafenib ohne Wirkung. Patienten, die ein Mittel gegen NFATc1 erhalten, zum Beispiel Cyclosporin A, haben verbesserte Überlebenschancen.

Neben dem Marburger Team sind Wissenschaftler aus Dresden, Gießen und Göttingen an der Publikation beteiligt.

Gen mit paradoxer Wirkung

•Fariba Fouladi et al.: Sorafenib induces paradoxical phosphorylation of the extracellular signal-regulated kinase pathway in acute myeloid leukemia cells lacking FLT3-ITD mutation, LEUKEMIA & LYMPHOMA 2015, DOI: 10.3109/10428194.2014.1003055

Leukämiezellen mit und ohne eine Mutation (ITD) im Gen FLT3 reagieren gegensätzlich auf das Medikament Sorafenib. Dies muss bei der Auswahl von Patienten für künftige klinische Studien berücksichtigt werden, schreiben die Autorinnen und Autoren im Fachblatt "Leukemia & Lymphoma".

Seitdem Marburger Krebsforscher um Professor Dr. Andreas Neubauer und Professor Dr. Andreas Burchert die außerordentliche Wirksamkeit des Medikaments Sorafenib entdeckten, wird es erfolgreich bei Leukämiepatienten eingesetzt, die eine Mutation (ITD) im Gen FLT3 tragen; dabei kommt es jedoch immer wieder zu Resistenzen gegen den Wirkstoff. Ob das Präparat auch bei Patienten ohne die Genmutation anschlägt, ist bislang ungeklärt. Das Team um Institutsleiter Neubauer und Dr. Fariba Fouladi fand heraus, dass Sorafenib die Zellteilung von Krebszellen sowohl hemmen als auch fördern kann, je nachdem, welchen genetischen Hintergrund die betroffenen Patienten aufweisen: In Zellen mit der Genmutation verhindert Sorafenib die Zellteilung und führt stattdessen zu programmiertem Zelltod, verhindert also eine Vermehrung der Krebszellen. Bei Zellen ohne Genmutation hingegen regt das Medikament die Leukämiezellen zur Vermehrung an und stimuliert den zellulären Stoffwechsel.

Krebsgen bereitet Zellreifung vor

•Cornelia Brendel, Sabine Teichler et al.: Oncogenic NRAS Primes Primary Acute Myeloid Leukemia Cells for Differentiation, Plos One 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0123181

Eine Mutation im Krebsgen RAS hindert Leukämiezellen daran, sich zu vermehren, wenn sie durch das Medikament Cytarabin zur Reifung angeregt werden. Ein zelleigenes Differenzierungsprogramm einzuleiten, kann daher eine Erfolg versprechende Strategie für die Behandlung von Leukämie sein, vermuten die Autorinnen und Autoren aus Marburg und Dresden.

Wie Neubauer und sein Team schon vor Jahren zeigten, sprechen Leukämie-Patienten besser auf eine Chemotherapie mit hochdosiertem Cytarabin an, wenn sie eine aktivierte Form des krebserrregenden Gens RAS tragen. In ihrer aktuellen Veröffentlichung weisen Neubauer, Dr. Cornelia Brendel und Dr. Sabine Teichler sowie ihre Mitarbeiter nach, dass Krebszellen mit einer Mutation im RAS-Gen reifen (oder differenzieren), statt sich weiter zu teilen. Das Muster der angeschalteten Gene in solchen Zellen ähnelt eher dem einer reifen als einer teilungsfähigen Zelle. Das mutierte RAS-Gen bereitet die Zelle für einen Reifungsprozess vor, der durch Cytarabin ausgelöst werden kann.

Quelle: Philipps-Universität Marburg