

Kombinationstherapie zeigt vielversprechende Erfolge bei besonders aggressiver Form von Blutkrebs

Viele Tumore reagieren nur bedingt auf Krebstherapeutika, was oftmals bloß durch Verabreichung hoher Wirkstoffdosen kompensiert werden kann. Dies geht aber auch einher mit einem Anstieg äußerst belastender Nebenwirkungen, die unter Umständen zum Therapieabbruch führen können. Daher ist die Suche nach Kombinationstherapien, die sowohl die Ausbildung von Resistenzen verhindern und zugleich eine Reduktion der Wirkstoffdosen ermöglichen, besonders bedeutsam. Wissenschaftler des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) haben nun im Rahmen eines von der Wilhelm Sander-Stiftung geförderten Forschungsprojektes erste Erfolge mit einer neuen Kombinationstherapie beim kutanen T-Zell-Lymphom erzielt.

Viele Krebszellen erweisen sich als resistent gegenüber klassischen Tumortherapien. Daher kommt der Suche nach alternativen Behandlungswegen besondere Bedeutung zu. Dr. Karsten Gülow und sein Team aus der Abteilung von Prof. Dr. Peter H. Krammer am DKFZ suchen schon seit einigen Jahren mit Unterstützung der Wilhelm Sander-Stiftung nach tumorspezifischen Mutationen, die wichtig sind für das Überleben maligner (bösartiger) Zellen. Blockiert man die Signalwege, die durch diese Mutationen angeschaltet werden, führt dies zu einem massiven Absterben der Krebszellen. Bereits 2011 konnten die Wissenschaftler in Tumorzellen von Patienten, die an einer besonders aggressiven Form des kutanen T-Zell-Lymphoms – dem sogenannten Sézary-Syndrom – leiden, eine Mutation des RAS-Gens identifizieren. RAS ist ein wichtiger Schalter, der das Zellwachstum steuert. Durch Inhibition dieses Signalwegs, sterben Tumorzellen mit der entsprechenden Mutation ab, weil ihr Überleben von diesem Signalweg abhängt.

Da die Inhibition des RAS-Signalweges jedoch nur bedingt den gewünschten Erfolg zeigte, forschten Karsten Gülow und seine Kollegen, Dr. Jan Nicolay und Dr. Michael Kiessling, gefördert durch die Wilhelm Sander-Stiftung nach weiteren Möglichkeiten, diese aggressive Form von Blutkrebs zu behandeln. In einer im internationalen Fachjournal *Oncotarget* veröffentlichten Arbeit konnten die Wissenschaftler zeigen, dass das Vorhandensein der RAS-Mutation die Tumorzellen auch für eine neue Kombinationstherapie angreifbar macht: So ist es Gülow und seinen Kollegen mit einer Kombination aus der Inhibition des RAS-Signalwegs mit einem für die Krebstherapie zugelassenen Wirkstoff (Sorafenib) und einem für das Sézary-Syndrom bereits zugelassenen Wirkstoff (Vorinostat) gelungen, einen massiven Zelltod in den malignen Zellen des T-Zell-Lymphoms auszulösen. Die neue Kombinationstherapie ermöglicht zudem eine Reduktion der Wirkstoffkonzentration und könnte damit auch das Auftreten von unerwünschten, belastenden Nebenwirkungen und dadurch bedingte Therapieabbrüche verringern. Diese ersten Ergebnisse der DKFZ-Forscher zeigen somit neue, vielversprechende Möglichkeiten in der Krebstherapie auf, müssen jedoch noch eingehender untersucht werden.

Ergänzungen zur Abbildung:

Die Abbildung zeigt eine schematische Darstellung eines malignen T-Lymphozyten des Sézary-Syndroms. Bei dieser Erkrankung sind verschiedene Wachstumsfaktoren (u. a. RAS) mutiert und führen somit zu einem beschleunigten Tumorwachstum und einer Therapieresistenz. Der Wirkstoff Sorafenib kann diesen Signalweg inhibieren und somit das Tumorwachstum verlangsamen und den

Tumor für eine Therapie sensitivieren. Das allein reicht aber nicht aus. Vorinostat behindert die Proteinsynthese, indem das Ablesen der DNA erschwert wird. Das führt ebenfalls zu einer Verlangsamung des Tumorwachstums. Aber auch hier ist die Wirkung unzureichend. Kombiniert man beide Therapieoptionen, erhält man ein optimales Ansprechen der malignen Zellen. Massives Absterben der Tumorzellen ist zu beobachten. Daher bilden die Daten ein vielversprechendes Fundament für die Entwicklung neuer Tumorthérapien.

Die Wilhelm Sander-Stiftung hat dieses Forschungsprojekt in zwei Förderphasen von jeweils zwei Jahren unterstützt. In der ersten Förderperiode wurde das Forschungsvorhaben mit rund 178.000 Euro und in der anschließenden zweiten Förderperiode mit rund 112.000 Euro unterstützt. Stiftungszweck ist die Förderung der medizinischen Forschung, insbesondere von Projekten im Rahmen der Krebsbekämpfung. Seit Gründung der Stiftung wurden insgesamt über 236 Millionen Euro für die Forschungsförderung in Deutschland und der Schweiz ausbezahlt. Damit ist die Wilhelm Sander-Stiftung eine der bedeutendsten privaten Forschungstiftungen im deutschen Raum. Sie ging aus dem Nachlass des gleichnamigen Unternehmers hervor, der 1973 verstorben ist.

Originalpublikation:

Kiessling MK, Nicolay JP, Schlör T, Klemke C-D, Süss D, Krammer PH, Gülow K. NRAS mutations in cutaneous T cell lymphoma (CTCL) sensitize tumors towards treatment with the multikinase inhibitor Sorafenib. *Oncotarget*. 2017 Jul 11;8(28):45687-45697. doi: 10.18632/oncotarget.17669.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28537899>