

Neuartiger Wirkstoff zeigt in präklinischer Studie vielversprechende Ergebnisse bei triple-negativem Brustkrebs

Datum: 06.11.2017

Original Titel:

Human microdosing and mice xenograft data of AGM-130 applied to estimate efficacious doses in patients.

Eine besonders aggressive Art des Brustkrebs ist das triple-negative Mammakarzinom. Die bisherigen zielgerichteten Therapien mit Trastuzumab oder Tamoxifen bleiben wirkungslos, weil die Krebszellen dieses Tumor-Typs nicht die dafür notwendigen Merkmale (Hormonrezeptoren HER2, ER und PR) besitzen, auf welche die Medikamente abzielen. Ein anderes Merkmal, das eine entscheidende Rolle beim Wachstum von Zellen und somit auch von Krebszellen spielt, ist die Gruppe der sogenannten cyclin-abhängigen Kinasen (CDK). Deshalb sind CDK ein interessantes Forschungsziel bei der Entwicklung von Anti-Krebs-Medikamenten geworden. Der neuartige Wirkstoff AGM-130 hemmt (inhibiert) CDK und bremst somit das Tumorwachstum. Man spricht von einem Kinase-Inhibitor. Er wurde von dem Farbstoff Indirubin, auch als Indigorot bekannt, abgewandelt, der in der chinesischen Medizin zur Behandlung von Entzündungen genutzt wird. AGM-130 wird daher auch als Inditinib bezeichnet und ist speziell für den triple-negativen Brustkrebs gedacht. Aufgrund seiner Wirkungsweise kann er auch bei Lungen- und Hautkrebs angewendet werden.

Bisher gibt es noch keine klinischen Studien an Patientinnen, aber die Labortests an Tieren lieferten vielversprechende Ergebnisse. In einer präklinischen Studie an Mäusen und Ratten zeigte sich AGM-130 sehr wirksam, während er bei Hunden sehr schnell abgebaut und ausgeschieden wurde. Demzufolge lässt sich die Wirkung auf den menschlichen Körper schlecht abschätzen. Koreanische Forscher haben nun in Vorbereitung auf eine humane Studie sogenannte mikrodotierte Untersuchungen an gesunden Probanden durchgeführt, wobei die Dosierung des Wirkstoffs so niedrig angesetzt wurde, dass kein Effekt auf den menschlichen Körper zu erwarten war, aber die Veränderungen in den Zellen noch beobachtet werden konnten. Die Mikrodotierung ist ein Hundertstel geringer als die vermutete wirksame Dosis und beträgt höchstens 100 Mikrogramm.

Die Tests haben gezeigt, dass die sogenannte Clearance, d. h. der Abbau und die Ausscheidung des Wirkstoffs im menschlichen Körper, vergleichbar mit den Werten bei Mäusen und Ratten war. In Versuchen mit Mäusen haben sie das Wachstum von humanem Brustkrebs mithilfe von menschlichen Krebszellen simuliert (Xenograft-Modell) und die Wirkung des AGM-130 in Höhe der menschlichen Dosis beobachtet. Die Ergebnisse zeigten, dass mit einer menschlichen Dosierung von 100 bis 400 mg das Tumorwachstum zwischen 50 % und 90 % reduziert werden konnte.

Mithilfe dieser ersten Studie zur Mikrodotierung an vermenschlichten Mausmodellen konnte die bei Menschen wirksame Dosis des neuartigen Wirkstoffs AGM-130 abgeschätzt werden. Die Studie lieferte vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich der Hemmung des Tumorwachstums und dient der Vorbereitung einer klinischen Studie für Patientinnen mit triple-negativem Brustkrebs.

Referenzen:

Park WS, Park GJ, Han S, Ban S, Park MY, Kim SH, Kim SM, Kim YC, Kim HS, Shin YG, Yim DS. Human microdosing and mice xenograft data of AGM-130 applied to estimate efficacious doses in patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017 Aug;80(2):363-369. doi: 10.1007/s00280-017-3373-y. Epub 2017 Jun 28.