

Neue Chancen bei Gallengangskrebs: PARP-1 als Therapieziel bei KRAS-mutierten intrahepatischen Cholangiokarzinomen

Intrahepatische Cholangiokarzinome (iCCAs) gehören zu den bösartigsten Krebserkrankungen weltweit. Trotz Fortschritten in der Systemtherapie bleiben Optionen begrenzt, weshalb neue Strategien dringend benötigt werden. Eine Studie um Prof. Dr. Jens Marquardt vom UKSH Lübeck zeigt nun, dass die Aktivierung von PARP-1 eine zentrale Rolle in KRAS-mutierten iCCAs spielt - einer Mutation, die mit einer besonders schlechten Prognose verbunden ist. Durch die gezielte Hemmung von PARP-1 konnte das Tumorstadium in präklinischen Modellen deutlich reduziert werden. Diese Ergebnisse eröffnen neue Ansätze für personalisierte Therapien. Die Wilhelm Sander-Stiftung unterstützte das Projekt mit 180.000 €.

Das intrahepatische Cholangiokarzinom ist der zweithäufigste primäre Lebertumor und zeichnet sich durch eine schlechte Prognose sowie begrenzte therapeutische Optionen aus. In den letzten Jahren konnten zwar verschiedene molekulare Alterationen identifiziert werden, jedoch gehören insbesondere Mutationen im KRAS-Gen zu den häufigsten Veränderungen bei iCCA und sind mit einem aggressiven Krankheitsverlauf verbunden. Vor diesem Hintergrund gewinnt die Identifikation neuer molekularer Therapiestrategien zunehmend an Bedeutung.

In ihrer aktuellen Studie untersuchte das Team um Jens Marquardt am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein die Rolle des Enzyms Poly(ADP-Ribose)-Polymerase 1 (PARP-1) im Kontext von KRAS-getriebenen iCCA. Während PARP-1 für seine vielfältigen Funktionen in der Tumorentstehung, etwa in der DNA-Reparatur, bekannt ist, war seine Rolle bei der Entstehung von Gallengangstumoren bislang nicht umfassend charakterisiert.

Die Forschenden analysierten zunächst etablierte iCCA-Zelllinien mit und ohne KRAS-Mutationen unter Einsatz moderner molekularbiologischer Methoden wie der RNA-Interferenz, der CRISPR/Cas9-Geneditierung sowie der pharmakologischen Inhibition. Ergänzend wurden genetisch veränderte Mausmodelle verwendet, bei denen die Tumorentstehung gezielt mittels hydrodynamischer Schwanzveneninjektion (HDTV) ausgelöst wurde, um die Auswirkungen eines PARP-1-Verlusts im lebenden Organismus zu untersuchen.

Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass PARP-1 in KRAS-mutierten iCCA-Tumoren signifikant erhöht ist. Eine gezielte Hemmung führte insbesondere in diesen Tumoren zu einer deutlichen Reduktion der Zellviabilität und der Tumorentstehung. In den Mausmodellen konnte zudem gezeigt werden, dass der Verlust von PARP-1 die Entstehung von KRAS-abhängigen Tumoren vollständig verhinderte, während andere, nicht KRAS-getriebene Tumoren weniger stark beeinflusst wurden.

Auf molekularer Ebene bestätigten die Analysen, dass insbesondere Signalwege der DNA-Reparatur und des replikativen Zellstress beeinträchtigt wurden, wobei das Protein CHK1 eine zentrale Rolle spielte. Interessanterweise konnte durch die Hemmung von CHK1 die Wirkung der PARP-1-Inhibition teilweise aufgehoben werden, was auf ein enges molekulares Zusammenspiel dieser Signalwege hinweist.

Ein besonders bemerkenswerter Befund ist, dass der Verlust von PARP-1 in KRAS-mutierten

Tumoren zu einem molekularen „Switch“ führte: Die Tumoren zeigten nach der Hemmung ein Genexpressionsprofil, das dem von Patientinnen und Patienten mit klinisch besserer Prognose ähnelte.

Zusammenfassend identifiziert die Studie PARP-1 als einen vielversprechenden prognostischen Marker und therapeutischen Angriffspunkt bei iCCA mit aktivierter KRAS-Signalgebung. Die Ergebnisse liefern eine wichtige Grundlage für die Entwicklung neuer, zielgerichteter Ansätze und könnten langfristig zu einer verbesserten Behandlung dieser schwer therapierbaren Tumoren beitragen. Die Ergebnisse der Studie wurden bereits in dem renommierten Fachjournal GUT publiziert.

* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.

Wilhelm Sander-Stiftung: Forschung. Wissen. Zukunft.

Die Wilhelm Sander-Stiftung hat das Forschungsprojekt mit insgesamt rund 180.000 Euro über 3 Jahre unterstützt. Stiftungszweck ist die Förderung der medizinischen Forschung, insbesondere von Projekten im Rahmen der Krebsbekämpfung. Seit Gründung der Stiftung wurden insgesamt über 350 Millionen Euro für die Forschungsförderung in Deutschland und der Schweiz bewilligt. 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:

Keggenhoff FL, Castven D, Becker D, Stojkovic S, Castven J, Zimpel C, Straub BK, Gerber T, Langer H, Hähnel P, Kindler T, Fahrer J, O'Rourke CJ, Ehmer U, Saborowski A, Ma L, Wang XW, Gaiser T, Matter MS, Sina C, Derer S, Lee JS, Roessler S, Kaina B, Andersen JB, Galle PR, Marquardt JU. PARP-1 selectively impairs KRAS-driven phenotypic and molecular features in intrahepatic cholangio-carcinoma. Gut. 2024 Jun 10:gutjnl-2023-331237. doi: 10.1136/gutjnl-2023-331237.