

## Onkologie und Wirkstoffforschung: Gemeinsame Erfolge bei seltenem Magen-Darm-Krebs

**Wie lassen sich gastrointestinale Stromatumoren (kurz: GIST) behandeln und neue Therapien entwickeln? Diesen Fragen gehen die Arbeitsgruppen von Prof. Dr. Daniel Rauh (TU Dortmund) und Prof. Dr. Sebastian Bauer (Westdeutsches Tumorzentrum, UK Essen sowie Medizinische Fakultät Universität Duisburg-Essen) gemeinsam nach. Seit mehr als zehn Jahren kämpfen die Essener Onkologie und die Dortmunder Wirkstoffforschung gegen den seltenen Magen/Darm-Krebs GIST. Aktuelle Ergebnisse ihrer Zusammenarbeit wurden jetzt im Journal of Clinical Oncology und in Nature Communications veröffentlicht.**

Unter der Federführung von Prof. Bauer konnten die Forschenden eine völlig neue Form von Resistenzmechanismen identifizieren, die erklären, warum Patient:innen, die an GIST erkrankt sind, auch auf neueste Therapien nicht mehr ansprechen. Diese Arbeit stellt eine wichtige Voraussetzung für die Entwicklung neuer Therapien dar.

Die zweite Arbeit unter der Leitung von Prof. Rauh, beschäftigt sich mit dem Bindungsmodus des neu zugelassenen Arzneistoffs Avapritinib, bei dem bereits nach kurzer Zeit Resistenzmutationen aufgetreten sind. Die Studie liefert wichtige Erkenntnisse für die Entwicklung innovativer Wirkstoffe, die diese Resistenzen umgehen können.

Beide Publikationen sind das Ergebnis einer engen Kooperation zwischen den Onkolog:innen in Essen und den Wirkstoffforscher:innen in Dortmund. Während Prof. Bauer mit seinem Team vor allem klinisch arbeitet, deshalb sehr nah an den GIST-Patient:innen ist und genetische Tumormodelle entwickelt, mit denen die Wirkstoffresistenzen untersucht werden können, fokussiert sich das Team um Prof. Rauh auf die molekularen Ursachen dieser Resistenzmutationen. Mit Röntgenstrukturanalysen und präparativer organischer Synthese entwickeln die Forscher:innen zielgerichtet Wirkstoffe, die in der Lage sind, die Resistenzen bei GIST zu umgehen und damit neue Ansatzpunkte für die Entwicklung zukünftiger Medikamente zu liefern.

Die gemeinsamen Arbeiten haben wesentlich dazu beigetragen, die molekularen Mechanismen hinter den Resistenzmutationen bei GIST zu verstehen und damit die Entwicklung neuer Ansätze zu ihrer Überwindung zu ermöglichen.

Die Forschungsarbeiten wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), dem Drug Discovery Hub Dortmund (DDHD), dem NRW-Programm „Netzwerke 2021“ (CANTAR) sowie dem Mercator Research Center Ruhr (IGNITE) unterstützt.

### **Originalpublikation:**

„KIT ATP-Binding pocket/Activation Loop Mutations in GI Stromal Tumor: Emerging Mechanisms of Kinase Inhibitor Escape.“ J. Clin. Oncol 2024

<https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.23.01197>

„Avapritinib-based SAR studies unveil a binding pocket in KIT and PDGFRA.“ Nat Commun 15(1): 63.

<https://www.nature.com/articles/s41467-023-44376-8>