

Seltene Tumorerkrankung bei Kindern: Experimentelle Fortschritte bei zielgerichteter Therapie erzielt

Ewing-Sarkome sind die zweithäufigsten Knochentumoren bei Kindern und jungen Erwachsenen. Diese Tumorart ist hochgradig bösartig: Ewing-Sarkompatienten haben besonders beim Auftreten von Metastasen eine extrem schlechte Prognose mit einem krankheitsfreien 5-Jahres-Überleben von weniger als 35 Prozent. Die Forschenden um Wolfgang Berdel und Sebastian Bäumer in Münster haben sich daher dem Ziel verschrieben neue Therapieansätze zu entwickeln, die die molekulare Ursache des Ewing-Sarkoms angreifen. Gefördert von der Wilhelm Sander-Stiftung wurden dazu die Nobelpreis-gewürdigten Methoden der Immuntherapie und RNA-Interferenz miteinander in einer zielgerichteten Therapieoption kombiniert.

Ewing-Sarkome sind eine aggressive Tumorform, die mit einer Häufigkeit von 2-2,4 von 1.000.000 bei Kindern und jungen Erwachsenen zu den seltenen Erkrankungen gehört. Obwohl sich das Gesamtüberleben für 70 Prozent der Erkrankten in den letzten Jahren durch Kombinationen von Operation, Bestrahlung und Chemotherapie stark verbessert hat, verstirbt etwa ein Drittel der Patienten mit Metastasen innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnose. Leider gibt es gerade für seltene Erkrankungen von Seiten der pharmazeutischen Industrie oft nur wenig wirtschaftlichen Anreiz zur Entwicklung von wirksamen und möglichst zielgerichteten Therapien. Daher haben sich die Forscher Prof. Dr. Wolfgang Berdel und Dr. Sebastian Bäumer von der Westfälischen Universität (WWU) Münster in diesem Projekt vorgenommen, eine solche Therapie zu entwickeln.

Auslöser für Wachstum eines Ewing-Sarkoms ist gut bekannt

Ursache für das Wachstum ist eine genetische Veränderung, die die Bildung eines sogenannten Fusionsproteins EWS-FLI1 hervorruft. Dieser neue Faktor verändert die Zellen so, dass sie ungehemmt wachsen. Im Labor konnte bereits dieser Faktor und damit das Wachstum der Ewing-Tumorzellen gehemmt werden. Im Patienten gelang dies bislang nicht, der Faktor EWS-FLI1 galt als „unangreifbar“.

2005 ging der Nobelpreis für Medizin an die beiden Forscher Craig Mello und Andrew Z. Fire für ihre Entdeckung, dass kleine RNA-Moleküle die Vorlage von jeglichen Proteinen in der Zelle, die sogenannte mRNA, hemmen können. In die Anwendung dieser sogenannten small interfering RNAs (siRNAs) wurde und wird große Hoffnung gesetzt, da mit ihnen solche bislang unangreifbare Faktoren wie EWS-FLI1 aus den Ewing-Tumorzellen stillgelegt werden könnten. Weil siRNAs aber nicht spontan von Zellen aufgenommen und darüber hinaus rasch in der Blutzirkulation abgebaut werden, suchen viele Forschungsgruppen seither mit Hochdruck nach einer Lösung, wie sich siRNAs sicher und effektiv in Zellen transportieren lassen.

Hemmung des Tumorwachstums ohne Anzeichen von Nebenwirkungen

Um die siRNA vor einem unerwünschten Abbau in der Blutzirkulation zu schützen, wurde sie in einen Nanoträger aus Protamin, einem körpereigenen Spermiumprotein, verpackt. Zudem umgaben die beiden Forscher aus Münster diese Nanoträger mit Antikörpern gegen ein Oberflächenmolekül von Ewing-Tumorzellen. So können sich die Antikörper mitsamt dem Protamin und den siRNAs

gegen das EWS-FLI1 an die Einwegzelle binden und sogar aufgenommen werden. Innerhalb der Zelle verhindern die siRNAs dann die Produktion von EWS-FLI1 und entziehen so den Ewing-Tumorzellen die Grundlage für ihr ungehemmtes Wachstum. Mit Hilfe von Mäusen konnte die Forschungsgruppe bereits nachweisen, dass das Wachstum von Ewing-Tumorzellen nach Injektion mit dem Nanoträger samt Fracht stark eingeschränkt wurde, ohne dass die Mäuse dabei Anzeichen von Nebenwirkungen hatten. So kann davon ausgegangen werden, dass sich die Wirkung der siRNAs gegen EWS-FLI1 wie erhofft und erwartet auf die Ewing-Sarkomzellen beschränkt. Dies ist ein bedeutsamer Unterschied zu sonstigen Chemotherapeutika, die prinzipiell in alle Körperzellen aufgenommen werden können. EWS-FLI1 befindet sich nur in den Ewing-Tumorzellen und nur diese Zellen sind von seiner Anwesenheit abhängig.

Damit kann die siRNA gegen EWS-FLI1 auch bei unbeabsichtigter Aufnahme in Nicht-Ewing-Tumorzellen voraussichtlich keinen Schaden anrichten und wird schnell vom Körper abgebaut.

Der Forschungsgruppe gelang es, ihre Ergebnisse durch Anpassung der siRNA und des Antikörpers auf andere Krebsarten wie Lungen- oder Blutkrebs auszuweiten. Die RNA-Interferenz kann nun therapeutisch angewendet werden, indem das System modular auf die Bedürfnisse anderer Tumorerkrankungen oder gänzlich anderer Erkrankungen übertragen wird. So ist eine Plattform für die Entwicklung weiterer molekularer und personalisierter Therapieoptionen entstanden.

* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.

Wilhelm Sander-Stiftung: Partner innovativer Krebsforschung

Die Wilhelm Sander-Stiftung hat das Forschungsprojekt mit insgesamt rund 250.000 Euro unterstützt. Stiftungszweck ist die Förderung der medizinischen Forschung, insbesondere von Projekten im Rahmen der Krebsbekämpfung. Seit Gründung der Stiftung wurden insgesamt über 250 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:

Bäumer N, Tiemann J, Scheller A, Meyer T, Wittmann L, Ezequiel Gutierrez Suburu M, Greune L, Peipp M, Kellmann N, Gumnior A, Brand C, Hartmann W, Rossig C, Müller-Tidow C, Neri D, Strassert C. A., Rüter C, Dersch P, Lenz G, Koeffler H.P, Berdel W.E, Bäumer S. Targeted siRNA nanocarrier: a platform technology for cancer treatment, *Oncogene* 2022, 41:2210-2224
<https://doi.org/10.1038/s41388-022-02241-w>

Weitere Informationen:

<http://www.wilhelm-sander-stiftung.de>
<https://web.ukm.de/index.php?id=11284>