

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Jürgen Thomale

Leiter des DNA-Reparaturlabors

Neue Ansätze zu Prognose und Modulation der Wirksamkeit von Platin-Medikamenten in der Tumortherapie

Auf der Basis eines in unserem Labor entwickelten Verfahrens, mit dem die Wirkung von Platin-Medikamenten in einzelnen Krebszellen sichtbar und messbar gemacht wird, haben wir einen Test entwickelt, der möglicherweise das Ansprechen eines Tumors auf die Behandlung mit dieser häufig eingesetzten Gruppe von Zytostatika bereits vor Therapiebeginn vorhersagen kann. Dabei wird die Reaktion des Medikaments mit der DNA im Kern der Zielzelle in einem Fluoreszenzmikroskop nachweisbar. Diese sogenannten „DNA-Addukte“ führen letztendlich zum programmierten Untergang der Tumorzellen. In Zusammenarbeit mit der hiesigen Tumorklinik wurde das Testverfahren bereits bei einer kleinen Gruppe von Patienten mit Bronchialkarzinom erfolgreich validiert (Nel et al., 2013). Verwendet wurde für diese Untersuchungen jeweils eine kleine Anzahl von Krebszellen, die sich aus Blutproben ohne nennenswerte zusätzliche Belastung anreichern und analysieren lassen. Vergleichsweise hohe Mengen induzierter Platin-DNA-Addukte in diesen Zellen fanden sich bei Patienten mit relativ günstigem Therapieverlauf, während eine niedrige DNA-Platinierung offenbar ein Indikator für die mangelnde Wirksamkeit einer Platin-Behandlung darstellt.

Im Augenblick versuchen wir, diesen Test auch bei anderen Tumorerkrankungen, wie beispielweise dem Ovarial- und dem Zervixkarzinom zu etablieren. Hier lassen sich die Krebszellen außer aus dem Blut („zirkulierende Tumorzellen“ oder CTC) auch von routinemäßig entnommenen Flüssigkeitsproben aus dem Bauchraum (Aszites-Aspirate) gewinnen. In Zusammenarbeit mit der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf konnten wir solche Messungen bereits erfolgreich durchführen (Abb. 1).

Eine soeben begonnene klinische Begleitstudie soll nun zeigen, ob der „funktionelle Biomarker“ auch für diese Tumorarten eine frühzeitige Effizienz-Vorhersage bei Therapie mit Platinmedikamenten erlaubt.

Beiträge aus dem IFZ

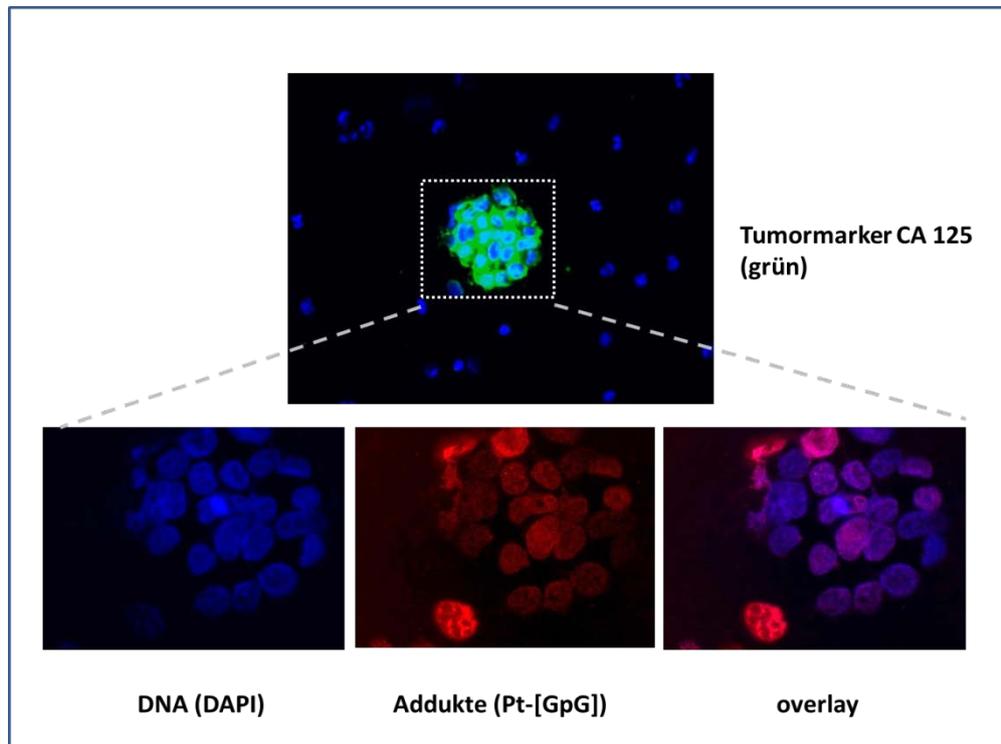


Abb. 1: Ovarialkarzinom-Zellen in einer Aszites-Probe. Oben: Identifizierung von Tumorzellen, unten: Visualisierung der Medikamenten-induzierten Platin-Addukte im Kern der Tumorzellen.

Eine weitere Einsatzmöglichkeit des neuen Analyseverfahrens zeichnet sich auch in bestimmten Fällen direkt während der Chemotherapie-Behandlung ab. In Abbildung 2 sind Ergebnisse einer DNA-Adduktmessung an einer Tumorbiopsie (Ovarialkarzinom) dargestellt, die während einer lokalen Hochdosis-Hochtemperatur-Behandlung (HIPIC) mit dem Medikament Cisplatin gewonnen wurde (Zivanovic et al., 2014; Zusammenarbeit mit der Universitätsklinik Bonn und dem Sloan-Kettering-Cancer Center, New York). Hier zeigt sich bei vielen der Tumorzellen im Gewebe eine hohe DNA-Platinierung (rot), bei einigen aber auch ein sehr geringer Adduktgehalt im Zellkern (blau). Es kann angenommen werden, dass diese Zellen die Behandlungszyklen überleben und dann Ausgangspunkt für ein späteres Wiederauftreten (Rezidiv) des Tumors sind.

Neben dem Aspekt der Therapie-Prognose stellt sich, im ungünstigen Fall, natürlich die Frage: Lässt sich die DNA-Platinierung in der Tumorzelle (und damit die Wirksamkeit der Behandlung) erhöhen, ohne gleichzeitig die unerwünschten Nebenwirkungen zu verstärken. Im Rahmen unserer Untersuchungen zum Wirkstofftransport der Platin-Medikamente haben wir zeigen können, dass vor allem Therapie-resistente Krebszellen offensichtlich sehr wirksame Exportmechanismen für diese Substanzgruppe besitzen, die das Ausmaß der DNA-Schädigung signifikant reduzieren. Diese sogenannten Membrantransporter lassen sich mit

Beiträge aus dem IFZ

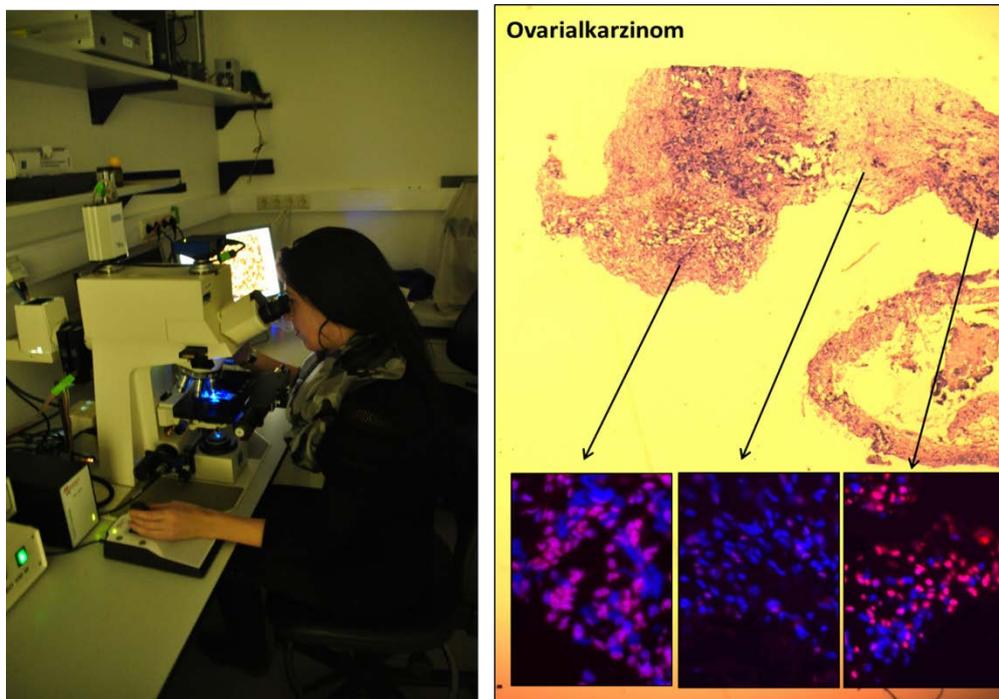


Abb. 2: Messplatz (links) und Beispiel der Platin-Addukt-Analyse bei einer Biopsieprobe eines Cisplatin-behandelten Ovarialkarzinoms im Gewebeschnitt (rechts oben: Tumorzellen [braun]; unten: Anfärbung von DNA-Addukten [rot] und Zellkernen [blau]).

jüngst im Labor identifizierten pharmakologischen Inhibitoren effizient blockieren und damit das Ansprechen auf die Platin-Behandlung wiederherstellen. Nachdem wir die positive Wirkung an verschiedenen Tumorzell-Linien und an Mäusen nachgewiesen haben, soll jetzt ein möglicher klinischer Einsatz geprüft werden. Dieser Ansatz erscheint besonders attraktiv, da die untersuchten Inhibitoren bei behandelten Mäusen gleichzeitig den Schweregrad der Nebenwirkungen von Cisplatin in Niere, Innenohr und Nervenzellen deutlich vermindern.

Literatur

Zivanovic, O. et al., (2014).

HIPEC ROC I: A phase I study of cisplatin administered as hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemoperfusion followed by postoperative intravenous platinum-based chemotherapy in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian cancer.

Int J Cancer. Jun 4. doi: 10.1002/ijc.29011.

Nel, I. et al., I (2013)

Formation and repair kinetics of Pt-(GpG) DNA adducts in extracted circulating tumor cells and response to platinum treatment.

Br J Cancer, 109:1223-9.