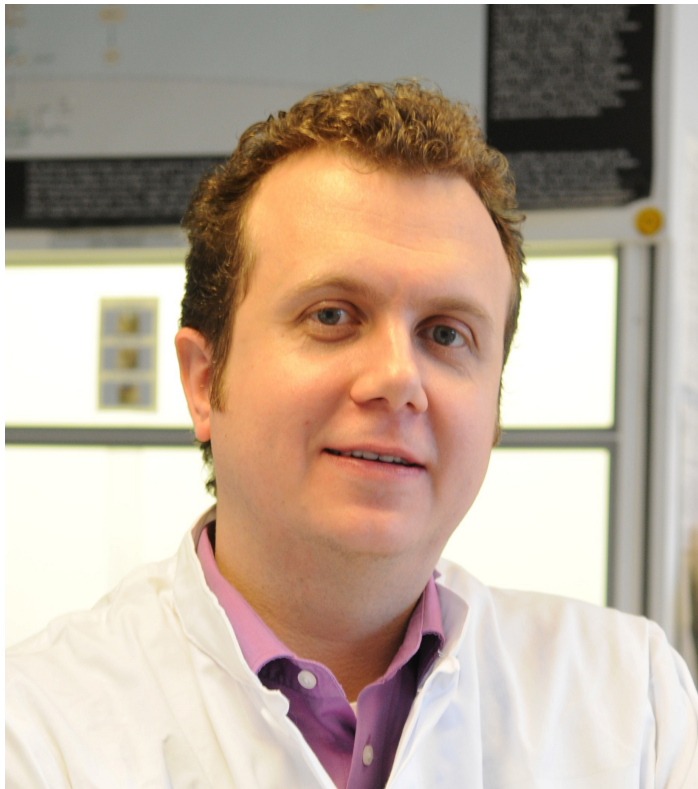


## Auf der Suche nach der Achillesferse des Tumors

**Obwohl es für die Therapie von vielen Karzinomen Medikamente gibt, die das Zellwachstum hemmen, ist die Prognose für Patienten mit soliden Tumoren in den meisten Fällen bisher eher schlecht. Grund dafür ist, dass die Krebszellen die Blockade durch die Arzneimittel nach einiger Zeit einfach umgehen und dann ungehindert weiter wachsen können. Dabei wäre der Tumor durchaus verwundbar, wenn die Onkologen robustere Arzneimittel zur Hand hätten. Mit der Entwicklung solcher Krebsmedikamente beschäftigt sich Prof. Dr. Lars Zender, Oberarzt und Leiter der Sektion für Translationale Gastrointestinale Onkologie am Universitätsklinikum Tübingen, mit seinem Team. Eine erste Substanz zur Therapie des Leberzellkarzinoms konnte in präklinischen Mausmodellen bereits bestätigt werden und steht jetzt kurz vor der klinischen Phase.**

Die „Achillesferse des Tumors“ ist das Forschungsobjekt des Mediziners und Krebspezialisten Prof. Dr. Lars Zender. Gemeinsam mit seinem Team aus 20 Wissenschaftlern und Ärzten forscht der Onkologe seit 2012 in der Sektion für Translationale Gastrointestinale Onkologie des Universitätsklinikums Tübingen an neuen, robusteren therapeutischen Zielstrukturen in Krebszellen. Dabei beschäftigen sich die Wissenschaftler mit den verschiedensten Fachrichtungen, wobei Karzinome der Leberzellen, Gallenwege und der Bauchspeicheldrüse im Vordergrund stehen. Für seine Forschungsarbeiten wurde der Arzt und Wissenschaftler schon vielfach ausgezeichnet, so erst kürzlich mit dem hochkarätigsten deutschen Forschungspreis, dem mit 2,5 Millionen Euro dotierten Leibniz-Preis der DFG.

### Mit Tumor-Mausmodellen unter realistischen Bedingungen forschen



Prof. Dr. Lars Zender ist Onkologe am Universitätsklinikum Tübingen und mit seinem Forscherteam auf der Suche nach verwundbaren Stellen von Tumoren  
© Lars Zender

Eine wichtige Rolle bei der Suche nach Krebsmedikamenten einer neuen Generation spielen für Zender und seine Mitarbeiter Tumor-Mausmodelle. Diese simulieren das Verhalten von menschlichen Krebszellen realistisch, und mit ihnen können funktionelle genetische Screens direkt in vivo – also in einer dreidimensionalen Umgebung - durchgeführt werden. Für den Professor der Onkologie hat die Entwicklung solcher Chimären - also Mäusen mit menschlichen Zellen - bereits lange Tradition. Mit dem ersten Modell, also quasi dem Vorläufer der heutigen Tübinger Mausmodelle, hat sich der Leibniz-Preisträger schon vor Jahren als Postdoc am Cold Spring Harbor Laboratory in New York beschäftigt. Das Modell hat er dann als Nachwuchsgruppenleiter am Helmholtz-Zentrum in Braunschweig und an der Medizinischen Hochschule Hannover konsequent weiterentwickelt. Produkt dieser langjährigen Forschungsarbeiten ist ein transposonbasiertes Mausmodell der zweiten Generation, in dem die Wissenschaftler Zellen manipulieren können, diese aber nie aus dem dreidimensionalen Kontext des lebenden Organismus herauslösen müssen. „Unsere Modelle sind ganz anders als die herkömmlichen, artifizialen Xenograft-Modelle, die die Therapieansprache gar nicht richtig widerspiegeln“, erklärt Zender.

Die Suche nach robusteren Zielstrukturen in Tumorzellen beginnt für die Tübinger Wissenschaftler mit genetischen Screens: Mithilfe von Methoden der RNA-Interferenz suchen sie nach Genen, die es den Krebszellen erlauben, die zunächst erfolgreiche Blockade durch Krebsmedikamente wie Sorafenib zu umgehen. Die Ribonukleinsäuremoleküle für die Screens werden in Tübingen als RNAi- und shRNA-Bibliotheken selbst generiert. „Wir haben zahlreiche Bibliotheken verfügbar, die thematisch fokussiert sind und auf Humandaten aufgebaut wurden“, sagt der Professor. Sobald sich aus der Suche nach entsprechenden Genen Targets (Zielgene) ergeben, werden diese als pharmakologische Substanzen im Rahmen eines präklinischen Filters in den Tübinger Mausmodellen getestet – eine Besonderheit, so Zender. Und er erklärt, warum für sein Team realistische Mausmodelle und die In-vivo-Tests so wichtig sind: „Heutzutage sind 95 Prozent aller neuen Krebstherapeutika, die in die klinische Phase eintreten, nicht erfolgreich, weil die Filter davor nicht stringent genug sind.“

### Stelle findet

Die Ausgangssituation seiner Forschungsarbeiten bezeichnet Zender, der auch als Oberarzt täglich in der Klinik arbeitet, eigentlich als „furchtbar“: „Man muss leider sagen, dass wir es in den letzten 50 Jahren nicht geschafft haben, die Krebsmortalität signifikant zu senken. Bei ausgewählten Tumoren, zum Beispiel bestimmten Formen des Blut- oder Lymphdrüsenkrebses, sind die Prognosen zwar sehr gut, aber bei den meisten soliden Tumoren stehen die Chancen eher schlecht. Man kann bei Patienten, die in einem fortgeschrittenen Tumorstadium diagnostiziert werden, meist lediglich eine gewisse Lebenszeitverlängerung erreichen.“ Aus diesem Grund verfolgen die Tübinger Onkologen seit einiger Zeit einen ganz neuen Ansatz – weg von der Suche nach Therapeutika, die nur an einzelnen Signalwegen von Tumorzellen ansetzen. Denn man weiß heute, dass die Wirksamkeit von Medikamenten, die solche Signalwege blockieren, zunächst zwar gut ist, die Zelle aber nach einiger Zeit Umwege findet, um die Blockade zu umgehen. Der Tumor ist damit resistent und bekommt das nötige Signal für erneutes, unkontrolliertes Wachstum - das Medikament hat seine Wirkung verloren. „Aus dieser Erkenntnis heraus haben wir uns mit Hilfe von genetischen Screens auf die Suche nach zentralen Schaltstellen im Tumor gemacht, welche Verwundbarkeiten darstellen. Wir wissen, dass Tumoren diese haben, aber wir waren bisher einfach noch nicht gut genug, um diese Achillesferse von Krebszellen zu finden“, so Zender.

### Tumorzellen sind verwundbar, wenn man die richtige

## Kombinationstherapie birgt große Hoffnungen

Jetzt war die Suche jedoch erfolgreich: Mithilfe der genetischen Screens fanden die Wissenschaftler heraus, dass die Wirksamkeit des Leberkrebsmedikaments Sorafenib deutlich gesteigert und verlängert werden kann, wenn man das Gen blockiert, das für das sogenannte p38 $\alpha$ -Protein codiert. Sorafenib ist die bisher einzig verfügbare systemische Therapie für das Leberzellkarzinom. Dabei zeigte es sich, dass dieser Signalweg sowohl in präklinischen Mausmodellen als auch bei menschlichen Tumorproben für die Resistenz gegen Sorafenib verantwortlich war\*. Nach Behandlung mit einer Kombinationstherapie aus p38 $\alpha$ -Inhibitor und Sorafenib überlebten die Mäuse mit Leberzellkarzinom deutlich länger. Ebenso konnte das Tumorwachstum in Zellkulturen menschlicher Leberzellkarzinome sehr viel länger gestoppt werden.

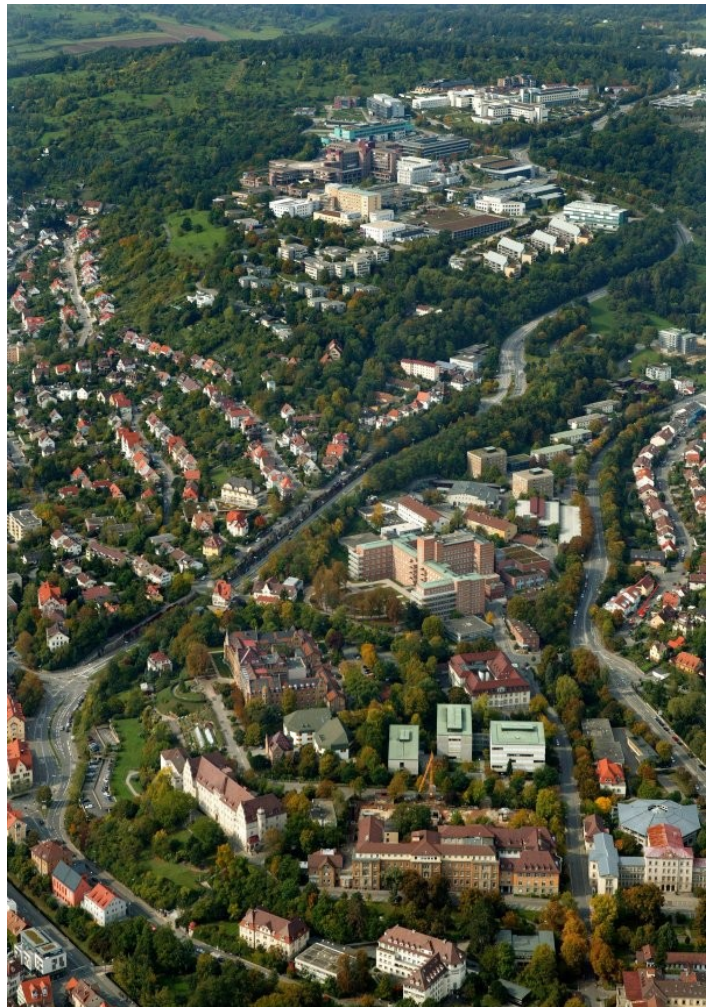
„Mit der gefundenen Zielstruktur ist unser Job aber noch nicht beendet“, so Zender. „Wir gehen weiter in die klinische Anwendung.“ Hierfür hatten die Krebspezialisten auch sofort einen pharmazeutischen Kandidaten zur Hand. Denn zufällig befindet sich in Tübingen die wohl größte, akademische Wirkstoffbibliothek für Proteinkinase-Inhibitoren, wie zum Beispiel gegen p38 $\alpha$ . Prof. Dr. Stefan Laufer vom Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen beschäftigt sich schon seit Jahren mit dieser Wirkstoffklasse und hat die Sammlung angelegt. Glücklicherweise enthielt diese auch den p38 $\alpha$ -Inhibitor, der in spätestens einem Jahr in klinischen Studien getestet werden soll. Zudem gibt es noch eine weitere Besonderheit in Tübingen, die für die Wirkstoffentwicklung von Bedeutung ist, wie Zender hervorhebt: „Sobald wir Targets finden, besitzen wir eine eigene Pipeline, in der wir gemeinsam mit Strukturbiologen, Spezialisten für das Structure Based Drug Design und Medizinalchemikern schnell die passenden Inhibitoren entwickeln können“, erklärt der Onkologe. „Damit ist bei uns der gesamte Weg von der Validierung der Targets bis in die klinische Studie abgedeckt.“

## Inhibitor steht kurz vor dem Test am Patienten

Für den p38 $\alpha$ -Inhibitor stehen jetzt noch ein paar Tests an, und die Substanz muss in GMP-Qualität hergestellt werden. In spätestens einem Jahr soll dann die klinische Studie mit Patienten beginnen. Die Verträglichkeit des Arzneimittels sei gut, so Zender, denn das Protein wurde bereits ebenfalls als Zielstruktur bei der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung COPD identifiziert und wird durch die Firma Pfizer schon in der klinischen Phase II getestet. Parallel dazu geht die Suche nach neuen Targets für robustere Krebsmedikamente natürlich weiter. Und der vielfach ausgezeichnete Onkologe will seine Drug-Discovery-Pipeline im Rahmen des Comprehensive Cancer Centers, das 2007 in Tübingen gegründet wurde, noch weiter ausbauen.

\* Originalpublikation:

In vivo RNAi screening identifies a mechanism of sorafenib resistance in liver cancer. Ramona Rudalska et al. Advance Online Publication (AOP) on Nature Medicine's website on 14 September doi:10.1038/nm.3679.



Am Universitätsklinikum Tübingen soll in den nächsten Monaten die klinische Studie mit dem Proteinkinase-Inhibitor p38 $\alpha$  anlaufen.  
© Universitätsklinikum Tübingen, Foto: Manfred Grohe