Ursache von Medikamentenresistenz bei Bauchspeicheldrüsenkrebs

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler identifizieren Ursache für medikamentenresistente und -tolerante Tumorzellen bei Bauchspeicheldrüsenkrebs. Bestimmung hilft medikamentöse Therapie zu verbessern. Ergebnisse im Fachmagazin Nature Cancer veröffentlicht.

Der Erfolg einer Chemotherapie zur Behandlung eines Tumors der Bauchspeicheldrüse (Pankreaskarzinom) ist abhängig vom Zelltyp des Tumors und von seinem Ansprechen auf die Chemotherapie. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des Universitätsklinikums Heidelberg (UKHD) und der University of Glasgow, identifizierten gemeinsam mit weiteren Forschenden der Universität Heidelberg und des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ), ein Enzym, das dafür sorgt, dass eine Untergruppe der Tumorzellen im Verlauf der Behandlung nicht mehr auf die Chemotherapie anspricht. Die Ergebnisse wurden im Fachmagazin Nature Cancer veröffentlicht.

Krebserkrankungen des Pankreasganges sind die häufigsten und aggressivsten Tumoren der Bauchspeicheldrüse. Je nach Lokalisation, Ausbreitung, Zelltyp und Größe des Tumors erfolgt unmittelbar eine operative Entfernung oder vorab (neoadjuvant) eine Chemotherapie zur Verkleinerung des Tumors mit anschließender Operation. „Eine Herausforderung in der chemotherapeutischen Behandlung des Pankreaskarzinom ist, dass sich im Therapieverlauf Zelluntergruppen entwickeln können, die gegenüber den Substanzen der Chemotherapie resistent werden" beschreibt Professor Dr. John P. Neoptolemos, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie am UKHD und einer der korrespondierenden Autoren. „Die Resistenz kann nach der Behandlung zu einem erneuten Heranwachsen der Tumoren führen, was mit einer schlechten Prognose für die Patientinnen und Patienten einhergeht", ergänzt Professor Dr. Markus W. Büchler ehemaliger Ärztlicher Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie am UKHD und heute für das Botton-Champalimaud Pancreatic Cancer Center in Lissabon tätig.

Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler haben nun herausgefunden, dass in diesen überlebenden Zellen das Enzym CYP3A in großen Mengen enthalten ist. CYP3A ist für den Abbau von Giften und Medikamenten von zentraler Bedeutung. „Bei einem duktalen Adenokarzinom, PDAC, kann es dazu führen, dass die Medikamente der Chemotherapie in den Zellen zu schnell abgebaut werden, bevor sie wirken können", sagt Professor Dr. Peter Bailey, Abteilung für Tumorwissenschaften der University of Glasgow.

Die Forschenden untersuchten Tumorproben zum Zeitpunkt der Diagnose und im Verlauf der Chemotherapie, um die Entwicklung des Tumors zu beobachten. Dabei identifizierten sie Zelltypen, die während und nach der Chemotherapie in größerer Menge vorhanden waren. Im Labor von Privatdozent Dr. Franco Fortunato, Arbeitsgruppe Zell- und Gewebezytometrie an der Chirurgischen Klinik in Heidelberg wurden diese Zellen chemotherapeutischen Substanzen ausgesetzt, die zur Behandlung des Pankreaskarzinoms eingesetzt werden, um so eine mögliche Resistenz gegen bestimmte Wirkstoffe zu bestimmen und den Mechanismus aufzuklären. Professor Dr. Thilo Hackert, heute Direktor der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), der vor seinem Wechsel nach Hamburg zum Team am UKHD gehörte: „Die Tests bestätigten eine deutliche Resistenz gegen die Substanzen in Verbindung mit einem erhöhten CYP3A-Anteil in diesen Zellen."

Professor Dr. Christoph Michalski, Ärztlicher Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie am UKHD: „Das Verständnis solcher Mechanismen ist entscheidend, um Resistenzen zu durchbrechen und damit eine bessere Wirksamkeit der Chemotherapie zu erreichen. Weitere Untersuchungen mit einer zielgerichteten Blockade des Enzyms CYP3A können zukünftig wertvolle Erkenntnisse liefern, damit Resistenzentwicklungen der Tumorzellen nicht nur erkannt, sondern auch medikamentös verhindert werden können."

Publikation:

Zhou X, An J, Kurilov R, et al. Persister cell phenotypes contribute to poor patient outcomes after neoadjuvant chemotherapy in PDAC [published online ahead of print, 2023 Sep 7]. Nat Cancer. 2023;10.1038/s43018-023-00628-6. doi:10.1038/s43018-023-00628-6.

Pressemitteilung

18.09.2023
Quelle: Universitätsklinikum Heidelberg

Weitere Informationen

Prof. Dr. John Neoptolemos
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des UKHD
E-mail: john.neoptolemos(at)med.uni-heidelberg.de
Tel.: +44 (0) 7557 8777 83

PD Dr. Franco Fortunato
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des UKHD
E-mail: franco.fortunato(at)med.uni-heidelberg.de
Tel.: +49 (0) 6221 56 38352

- Universitätsklinikum Heidelberg