

Priv.- Doz. Dr. rer. nat. Jürgen Thomale
Leiter des DNA- Reparaturlabors

Warum haben in der Tumorthherapie eingesetzte Medikamente (Zytostatika) Nebenwirkungen und wie lassen sich diese vermeiden?

Bei der Behandlung von Tumorerkrankungen mit chemotherapeutisch wirksamen Medikamenten, den so genannten Zytostatika, ergeben sich in der Klinik häufig eine Reihe schwerwiegender Probleme. Dazu gehören vor allem die Entstehung von Therapie-Resistenz (Nichtansprechen der Tumorzellen auf die Behandlung) und das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen bei gesunden Zellen und Geweben der Patienten. Diese Nebenwirkungen führen häufig dazu, dass die therapeutisch notwendige Dosierung der Medikamente nicht erreicht werden kann oder dass die Behandlung sogar ganz abgebrochen werden muss.

Obwohl die meisten der oft sehr erfolgreich eingesetzten Zytostatika bereits seit vielen Jahren zum Standardrepertoire in der onkologischen Klinik gehören, ist deren Wirkprinzip, auf dem die Abtötung der Tumorzellen oder die Schädigung von Normalzellen im Körper beruht, nicht genau verstanden. Dieses Kenntnis ist aber die unabdingbare Voraussetzung für Entwicklung neuer Strategien zur Resistenz-Überwindung und zum effektiven Schutz der gesunden Körperzellen.

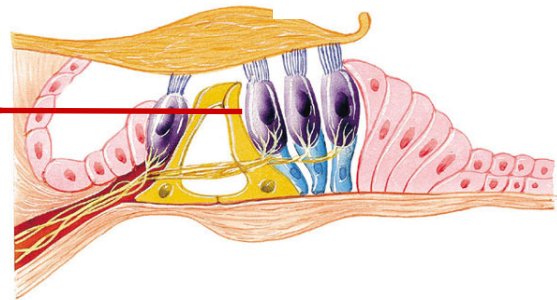
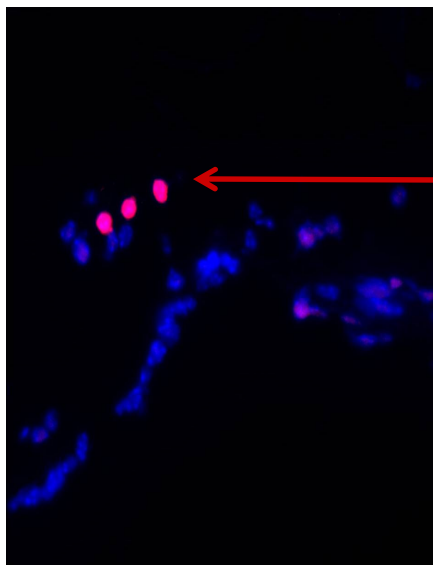
Wir haben uns deshalb zum Ziel gesetzt, die molekularen Wirkungsmechanismen wichtiger Chemotherapeutika genauer zu analysieren. Am Beispiel der sehr vielfältig verwendeten Platin-Zytostatika haben wir zunächst gefragt, warum diese Medikamente neben ihrer Wirkung auf Tumorzellen vor allem das Innenohr, die Niere und Teile des Nervensystems so stark schädigen. Mit einer von uns entwickelten, weltweit und exklusiv hier verfügbaren immundiagnostischen Messmethode, konnten wir an behandelten Mäusen erstmals zeigen, dass es in den drei betroffenen Organen jeweils ganz bestimmte Zellen gibt, die das Medikament Cisplatin über einen aktiven Importmechanismus sehr effizient aufnehmen. Durch die hohe Zytostatika-Konzentration im Inneren dieser Zellen wird dann deren Erbsubstanz DNA so stark geschädigt, dass sie ihre Funktionsfähigkeit verlieren oder absterben. Im Innenohr sind dies beispielsweise die so genannten Haarzellen, die die eintreffenden Schallwellen zu einem elektrischen Impuls im Hörnerv umwandeln (s. Abbildung). Der Untergang dieser Zellen im Innenohr während einer Behandlung mit Cisplatin führt sowohl im Mausmodell als auch bei Patienten zu einer dauerhaften Hörschädigung und letztendlich zur Taubheit. Ähnliche Prozesse mit den entsprechenden irreversiblen Schäden laufen während einer Cisplatin-Therapie auch in der Niere und in Zellen des peripheren Nervensystems ab.

Nachdem wir als molekulare Ursache für die gravierenden Nebenwirkungen von Cisplatin den Import des Medikamentes durch physiologisch vorhandene Membranpumpen identifiziert hatten, konnten wir systematisch an geeigneten

Präventionsstrategien arbeiten. Wir haben dazu wiederum im Mausmodell gezielt nach Substanzen gesucht („Drug- Screening“), die die kritischen Membrantransporter für die Zeit der Zytostatika- Behandlung blockieren, die Zellfunktion aber nicht dauerhaft beeinträchtigen. Erfreulicherweise konnten wir inzwischen ein Molekül (Laborcode: DO7) identifizieren, das genau diese Kriterien erfüllt und die Funktionalität von Innenohr und Niere fast vollständig vor der Cisplatin-Wirkung schützt. Ob dies gleichermaßen auch für die sensorischen Nervenzellen gilt, wird derzeit untersucht. Die Tatsache, dass DO7 bereits für ganz andere Indikationen als Medikament zugelassen ist, wird erste klinische Untersuchungen zur Cisplatin-Protektion sehr erleichtern und beschleunigen.

Außerordentlich wichtig bei einer solchen „pharmakologischen Präventions-Strategie“ ist natürlich der Nachweis, dass nicht auch die eigentlichen therapeutischen Ziele, die Tumorzellen, durch DO7 geschützt werden. Da die Behandlung von Lungenkarzinomen des Menschen weltweit eines der Haupteinsatzgebiete für eine Cisplatin-Therapie ist, haben wir die Kombinationswirkung von Medikament und Hemmstoff zunächst tierexperimentell an Mäusen mit primären Lungenkarzinomen untersucht. Während bei diesen Tieren die betroffenen Nieren- und Innenohrzellen sehr effizient durch eine Gabe von DO7 geschützt wurden, fand sich hier keine Reduktion der therapeutisch wirksamen DNA-Schäden in den Tumorzellen.

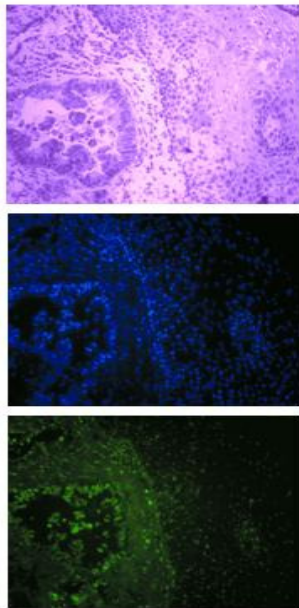
Aktiver Import von Cisplatin und hoher Schädigungsgrad der DNA (rot) in den Haarzellen des Innenohrs. Die Kern-DNA der Nachbarzellen (blau) ist weitgehend unbelastet.



Die Haarzellen des Innenohrs (violett) wandeln die mechanischen Signale der Schallwellen in elektrische Nervenimpulse

Mit Hilfe der neuen, bei uns entwickelten Immundiagnostik ist es jetzt zum ersten Mal auch möglich geworden, die spezifischen, durch eine Cisplatin-Therapie induzierten DNA-Schäden direkt im Tumorgewebe bei Patienten sichtbar zu machen. Abbildung 2 zeigt das mikroskopische Bild einer Biopsieprobe aus einem Magenkarzinom 24 Stunden nach Therapiebeginn.

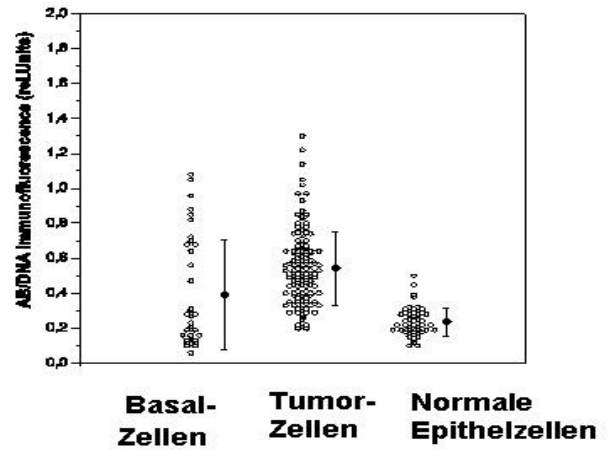
Nachweis von DNA-Addukten in Zellen Einer Tumorbiopsie (Magenkarzinom) 24 h nach einer Cisplatin-Therapie (50 mg/m²)



A:
HE-
Färbung

B:
DAPI-DNA

C:
Pt - DNA-
Addukte



Neben dem anvisierten Schutz vor Nebenwirkungen erwarten wir von diesen neuen Forschungsergebnissen auch eine verbesserte Einsicht in die Mechanismen, die zur Therapieresistenz von Tumorzellen beitragen.