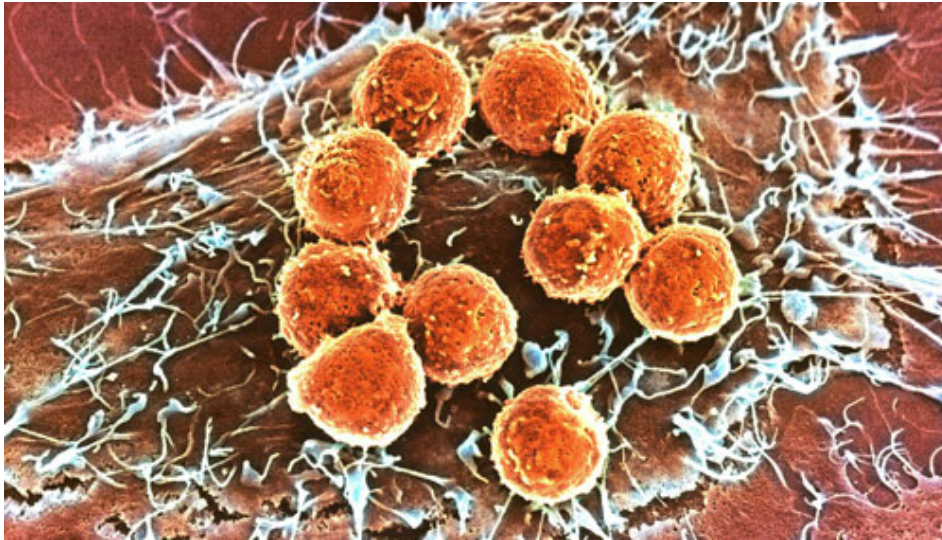


## Laborwelt - Verstärkung der Chemosensitivität von Tumorzellen

Laborwelt Nr. 3 / 2008 - Verstärkung der Chemosensitivität von Tumorzellen



Blitzlicht Krebs

Prof. Dr. Rudolf Fahrig, RESprotect GmbH, Dresden

**Die Chemotherapie ist derzeit die Standardtherapie für Krebserkrankungen. Die für die Therapie eingesetzten Zytostatika treiben Tumorzellen in den Selbstmord. Leider ist die erfolgreiche Behandlungsperiode mit den gegenwärtig auf dem Markt befindlichen Zytostatika eist nicht lang genug, um den Tumor gänzlich zu vernichten. Der Tumor entwickelt nämlich Abwehrmechanismen gegenüber der Behandlung; er wird resistent. Die von RESprotect entwickelten Arzneimittel verhindern diese Resistenzbildung von Tumorzellen gegenüber Chemotherapien und erhöhen die Immunabwehr der Patienten. Im Gegensatz zu den seit Jahrzehnten bekannten und meist erfolglosen Versuchen, existierende Chemoresistenzen zu umgehen oder zu mindern, gibt es für diesen technologischen Ansatz weltweit keine Konkurrenz. Das erste von uns entwickelte Arzneimittel RP101 zeigte in Kombination mit Zytostatika in zwei kleinen klinischen Studien mit Bauchspeicheldrüsen-Krebspatienten eine lebensverlängernde Wirkung, welche jene bisheriger Therapien bei weitem übertraf. Darüber hinaus führte die RP101-Behandlung zu keinen schädlichen Nebenwirkungen, wie sie bei Behandlung mit Zytostatika immer zu beklagen sind. Da RP101 potentiell mit jedem Zytostatikum und bei allen Krebsarten wirken sollte, eröffnen sich neue**

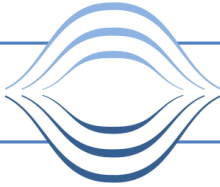


---

***RESprotect***  
Prevention of Chemoresistance

---

**Möglichkeiten für die Chemotherapie und damit für die Patienten.**



Die von RESprotect genutzte Technologie, die Chemogenomik, besteht in der Verwendung kleiner Moleküle (small molecules), welche die Expression bestimmter Gene in einer für den Patienten günstigen Weise beeinflussen. Die Konzentration auf bestimmte biologische Prozesswege führt zu einem besseren Verständnis der Wirkung eines Arzneimittels.

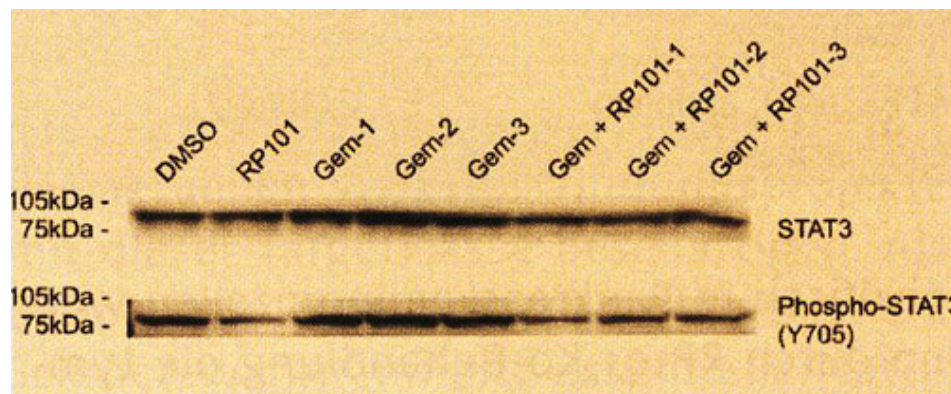
Auf diese Weise ist die Entdeckung von Arzneimitteln möglich, deren Wirkung auf die Ursachen und nicht die Symptome einer Krankheit gerichtet ist. Die Arzneimittel von RESprotect werden zusätzlich zur Standard-Chemotherapie verabreicht. Die Chemotherapie beruht darauf, dass Tumorzellen in den Selbstmord (Apoptose) getrieben werden. Hauptproblem der Chemotherapie ist das Auftreten von Chemoresistenz, welche die Apoptose verhindert.

Die RESprotect-Technologie, die Chemogenomik, führt zur Identifizierung von Zielgenen, die an der Entwicklung der Chemoresistenz beteiligt sind.

Unser erstes Arzneimittel RP101 unterdrückt die Überexpression Apoptose-hemmender Gene, die durch die Behandlung mit Zytostatika induziert wird.

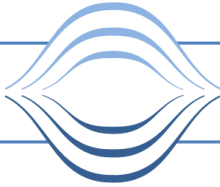
#### RP101-Effekt auf Pankreaskrebszellen

In Pankreaskrebszellen (Bauchspeicheldrüsenkrebszellen) wird das Onkogen, das heißt krebserzeugende Gen STAT3 häufig überexprimiert und durch die Zytostatikabehandlung noch weiter hochreguliert. Hierdurch wird die durch Zytostatika induzierte Apoptose (Selbstmord der Tumorzellen nach Schädigung) verhindert und die Krebszellen zeigen dementsprechend keinerlei Reaktion auf eine Chemotherapie.



**Abb. 1: Wirkung von RP101 auf STAT3-Proteinmenge (1,2 und 3 stellen die Ergebnisse von drei unabhängig durchgeführten Versuchen dar).**

Die RP101-Ko-Behandlung verhindert jedoch die Hochregulierung von STAT3 und dessen Zielgen VEGF

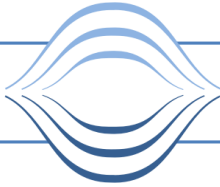


und macht die Zellen hierdurch empfindlich gegenüber der Chemotherapie.

Behandlung mit Zytostatika führt in Krebszellen zur Schädigung der Erbsubstanz DNA und treibt die Zelle hierdurch zum Selbstmord. Tumorzellen, insbesondere Pankreaskrebszellen können dem Selbstmord (Apoptose) durch Überexpression des DNA-Reparaturgens APEX/ref-1 entgehen und hierdurch resistent gegenüber der Chemotherapie werden. RP101-Ko-Behandlung verhindert diese Überexpression und erhält auf diesem Wege die Empfindlichkeit der Tumorzellen gegenüber der Zytostatikabehandlung aufrecht.

Spezifisch in Pankreaskarzinomzellen wird durch RP101-Ko-Behandlung die Hochregulierung der Uridin-Phosphorylase (UPase) verhindert.

Die Expression der UPase scheint durch Onkogene, Tumorsuppressor-Gene und Zytokine kontrolliert zu werden, und die Aktivität der UPase ist in Tumoren meist höher als in gesundem Gewebe. Patienten mit erhöhtem UPase-Spiegel haben eine schlechte Prognose.



**Tab.1: Genregulation in Pankreaskrebszellen als Resultat der RP101-Behandlung - Quantitative real-time PCR**

**Genregulation als Resultat der RP101-Behandlung vs. DMSO-Gemcitabine + RP101**

Gene	RP101	DMSO
Upphosphorylase, UPase	keine Veränderung	unter 66
Natural killer cell transcript 4	hoch 160	hoch 125
Interleukin-1-alpha, LTB	hoch 180	hoch 224
Tumor necrosis factor	hoch 20	hoch 76
Tumor necrosis factor beta	hoch 10	hoch 85
ICAM-1	hoch 32	hoch 54
Endothelial factor	runter 37	runter 34
APEX, ref-1, apurinic endonuclease	keine Veränderung	unter 36

Spezifisch in Pankreaskarzinomzellen werden durch RP101-Ko-Behandlung die Lymphotoxine alpha und beta, das „natural killer cell transcript 4“, der „tumor necrosis factor LIGHT“ und ICAM-1 hochreguliert. Die Produkte dieser Gene erhöhen die Anti-Tumor-Immunität. Die Wirkungen von RP101 in Pankreaskrebszellen auf Genebene finden sich in Tabelle 1.

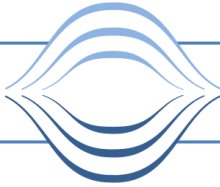
In Abbildung 2 ist zu sehen, dass Ko-Behandlung mit RP101 die Wirkung von „killer cells“ erhöht, also einen positiven Einfluss auf die Immunabwehr ausübt. Die gelben Flächen zeigen die durch Abtötung der Tumorzellen entstandenen Lücken im Zellrasen.

**Wirkung auf Krebspatienten**

In zwei voneinander unabhängigen Phase I/II-Studien mit metastasierten Bauchspeicheldrüsenkrebspatienten wurde RP101 in Kombination mit Gemcitabin, der gegenwärtigen Standardtherapie, sowie mit Gemcitabin + Cisplatin eingesetzt. Diese Ergebnisse wurden kürzlich veröffentlicht<sup>1</sup>. Die RP101-Ko-Behandlung führte zu einer ungefähren Verdoppelung der medianen Überlebenszeit. Darüber hinaus lebten vier- beziehungsweise fünfmal mehr Patienten mit Fernmetastasen (Stadium IV) ein Jahr oder länger im Vergleich zu den Patienten, die mit Chemotherapie allein behandelt worden waren.

**Phase II – Pilotstudie**

Dreizehn Patienten mit Metastasen (neun mit Fernmetastasen in Stadium IV und vier mit Nahmetastasen in Stadium III der Krankheit) wurden mit in einer klinischen Phase II-Studie mit Gemcitabin, Cisplatin und RP101 behandelt. 77% der Patienten mit Fernmetastasen lebte länger als ein Jahr nach Start der



Behandlung. Dies bedeutet, dass von den Patienten in Stadium IV viermal mehr ein Jahr überlebten als Patienten, die nur mit Zytostatika behandelt wurden.

#### Phase II – Dosis-Findungs-Studie

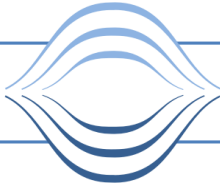
Eine Phase II-Dosis-Findungs-Studie mit 22 metastasierten Patienten wurde in drei Zentren in Deutschland durchgeführt. Die Ergebnisse stimmten mit denen der Pilotstudie überein. Die Ein-Jahres-Überlebensrate betrug 43%.

Alle diese Patienten waren in Stadium IV, hatten also Fernmetastasen (Leber, Lunge etc.). Von diesen Patienten mit der normalerweise geringsten medianen Überlebenszeit erlebten fünfmal mehr ein Jahr als Stadium IV-Patienten der Kontrollgruppe. Die jetzt begonnene klinische Studie schließt aus diesem Grund ausschließlich Stadium IV-Patienten ein.

Es zeigte sich hierbei außerdem die Tendenz, dass sich die Lebensqualität der behandelten Patienten durch RP101-Ko-Behandlung verbesserte. Es konnten keine negativen Nebenwirkungen festgestellt werden. Eine Phase II/III Studie begann im Oktober 2007 in den USA und Europa. Etwa 55 Zentren und 153 Patienten mit Fernmetastasen werden involviert sein.

#### Tab. 2: Überlebenszeit bei Standardtherapie, in der Dosisfindungs- und Pilotstudie

Therapie	6 Monate	12 Monate
Chemotherapie allein	16 %	22 %
RP101 + Gemtacin	47 %	43 %
RP101 + Gemtacin + Cisplatin	92 %	77 %



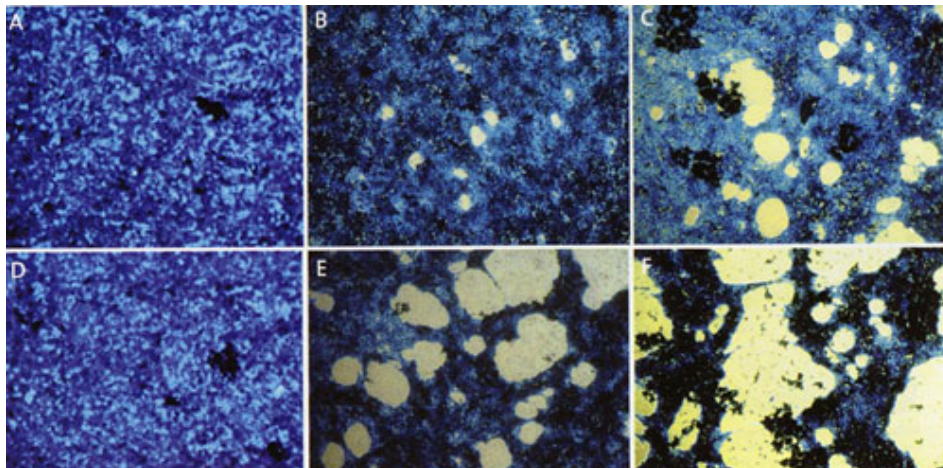
## Literatur

[1] Fahrig, R., Heinrich, J.C., Nickel, B., Wilfert, F., Leisser, C., Krupitza, G., Praha, C., Sonntag, D., Fiedler, B., Scherthan, H. and Ernst, H. *Cancer Res.* 63 (2003) 5745 -5753.

[2] Fahrig, R., Quietzsch, D., Heinrich, J-C., Heinemann, V., Boeck, S., Schmid, R.M., Praha, C., Liebert, A., Sonntag, D., Krupitza, G., and Haenel, M. *Anti-Cancer Drugs* 17 (2006) 1045-1056.

## Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Rudolf Fahrig  
RESprotect GmbH  
Fiedlerstr. 34  
01307 Dresden  
Tel.: +49-(0)351-450-3201  
Fax: +49-(0)351-450-3210  
fahrig@resprotect.de  
www.resprotect.de



**Abb. 2: Wirkung von RP101 auf die zytolytische Aktivität von NK-92-„natural killer cells“ .**

- (a) CAPAN-2-Zellen+GEM.**
- (b) CAPAN-2-Zellen+NK-92-Zellen.**
- (c) CAPAN-2-Zellen+GEM+NK-92-Zellen.**
- (d) CAPAN-2-Zellen+GEM+RP101.**
- (e) CAPAN-2-+RP101+NK-92-Zellen.**



**(f) CAPAN-2-Zellen +GEM+RP101+NK-92-Zellen.**

[download original PDF document](#)