

## Innovative Therapie des Ovarialkarzinoms

# p53-basierte Therapieansätze finden Einzug in die Klinik

35 Jahre nach der Entdeckung des zentralen Tumorsuppressor-Gens p53 halten p53-basierte Therapiestrategien jetzt erstmals Einzug in die klinische Behandlung von Patientinnen. Diese „Proof of concept“-Studien werden bei Ovarialkarzinompatientinnen durchgeführt, da das Ovarialkarzinom unter allen menschlichen Tumorentitäten die höchste Prävalenz an p53-Mutationen aufweist.



N. Concin, Innsbruck

### p53, der „Wächter über das Genom“

p53 ist ein zentrales Tumorsuppressor-Gen, das im Jahr 1979 von mehreren Forschungsgruppen weltweit zeitgleich identifiziert wurde. Sir David Lane, einer der „Väter“ dieses faszinierenden Gens, hat den Ausdruck „guardian of the genome“ (Wächter über das Genom) für p53 geprägt.<sup>1</sup> Dieser Ausdruck spiegelt die wichtige Schutzfunktion dieses Gens für die Integrität

des Genoms wider. Ein DNA-Schaden führt zur Aktivierung von p53, zur Anreicherung von funktionstüchtigem, sogenanntem Wildtyp-p53-Protein in der Zelle und – im Fall eines reparablen Schadens – zum Zellzyklusarrest und zur Einleitung von DNA-Reparaturmechanismen. Im Falle einer irreparablen DNA-Schädigung führt p53 zum programmierten Zelltod (Apoptose). Durch diese Mechanismen wird die Vervielfältigung (Replikation) ge-

schädigter DNA verhindert und der Krebsentstehung entgegengewirkt.

p53 ist zusätzlich in weitere zentrale Zellfunktionen involviert, wie zum Beispiel in Zellalterungs- und metabolische Prozesse.

### Prävalenz von p53-Mutationen

p53-Mutationen stellen die häufigste genetische Veränderung bei Krebserkrankungen generell dar. Ca. 50% aller bösartigen menschlichen Tumoren weisen eine p53-Mutation auf. Durch die p53-Mutation wird die Tumorsuppressor-Funktion dieses Schutzgens inaktiviert. Die Tumorentität mit der höchsten Prävalenz an p53-Mutationen ist das Ovarialkarzinom (Abb. 1).<sup>2, 3</sup> Bemerkenswerterweise liegt die p53-Mutationsrate in der Subgruppe der niedrig differenzierten serösen („high-grade serous“; HGS) Ovarialkarzinome bei 96%, und stellt damit DIE genetische Veränderung dieser klinisch relevanten und gleichzeitig größten Gruppe (ca. 70% aller epithelialen Ovarialkarzinome) dar.<sup>4</sup>

### Heterogenität des Ovarialkarzinoms

Die Heterogenität von epithelialen Ovarialkarzinomen (EOC) spiegelt sich in den histologischen Subtypen wider. Molekularbiologische Untersuchungen

### KeyPoints

- p53 ist ein zentrales Tumorsuppressor-Gen, das entscheidende Zellfunktionen beeinflusst.
- Nach 3 Dekaden intensiver Forschung an diesem Schutzgen finden p53-basierte therapeutische Ansätze jetzt Einzug in die Klinik.
- Therapeutische Ansätze zielen auf die Reaktivierung der verloren gegangenen Tumorsuppressor-Funktion („loss of function“) oder auf die Bekämpfung der erworbenen tumorfördernden Eigenschaften („gain of function“) ab.
- Das molekulare Charakteristikum des „High-grade serous“(HGS)-Ovarialkarzinoms ist das Vorliegen einer p53-Mutation (in 96% der Fälle).
- Derzeitig laufen 2 europäische p53-basierte Therapiestudien bei HGS/Typ-II-Ovarialkarzinompatientinnen, die PiSARRO- und die GANNET53-Studie.
- PiSARRO und GANNET53 sind „Proof of Concept“-Studien mit Implikationen der Ergebnisse für andere p53-dominierte Tumorerkrankungen.

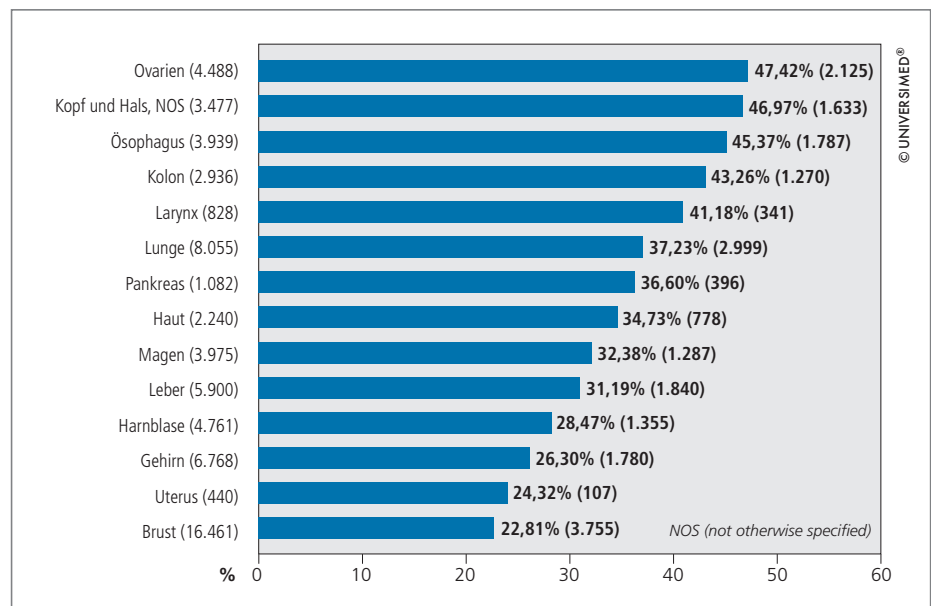


Abb. 1: Prävalenz von p53-Mutationen in spezifischen Tumorentitäten<sup>2, 3</sup>

haben darüber hinaus zu einer dualistischen Einteilung der EOC geführt:<sup>5</sup>

Die sogenannten Typ-I-Karzinome (insgesamt 25%) zeichnen sich durch ein relativ langsames Wachstum aus, entwickeln sich über Vorstufen („Borderline“-Karzinome), werden häufig in einem frühen FIGO-Stadium diagnostiziert und metastasieren eher spät. Zu dieser Gruppe gehören vor allem die hochdifferenzierten serösen und hochdifferenzierten endometrioiden Karzinome sowie muzinöse Ovarialkarzinome. Molekularbiologisch fallen diese Karzinome durch Mutationen wie in *PIK3CA*, *ERRB2*, *KRAS*, *BRAF* und *PTEN* auf.

Den Typ-I-Karzinomen stehen die Typ-II-Karzinome (insgesamt 75%) gegenüber, die durch eine hohe klinische Aggressivität charakterisiert sind. Sie werden in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle in einem fortgeschrittenen FIGO-Stadium diagnostiziert, entwickeln sich rasch, metastasieren frühzeitig, und sind für insgesamt 85% der Ovarialkarzinom-bedingten Todesfälle verantwortlich. Dieser Gruppe gehören vor allem die HGS-Karzinome, aber auch die niedrig differenzierten endometrioiden und undifferenzierten Karzinome an. Das molekulare Charakteristikum von Typ-II-Karzinomen sind p53-Mutationen und genetische Instabilität.

### „Gain of function“ von mutiertem p53-Protein

Während der Verlust der Tumorsuppressor-Funktion („Schutzfunktion“) von p53 durch Mutationen lange Zeit Zentrum der Forschung war, rückt jetzt ein neuer Aspekt in das wissenschaftliche Interesse. Mutiertes p53-Protein erwirbt über den Verlust der Schutzfunktion hinaus zusätzliche negative Funktionen, die Tumorwachstum, Invasion und Metastasierung sowie die Entstehung von Chemotherapieresistenz fördern.<sup>6</sup> Diese durch Mutation erworbenen tumorfördernden Eigenschaften von mutiertem p53-Protein werden unter dem Begriff „gain of function“ zusammengefasst. Voraussetzung für einen „gain of function“ von mutiertem p53-Protein ist dessen Stabilisierung und damit Anreicherung in der Krebszelle. Zu einer Anreicherung von mutiertem p53-Protein kommt es speziell bei Vorliegen von p53-„missense“-Mutationen (Austausch einer Aminosäure im Gesamtprotein). Ca. 85% aller p53-Mutationen sind solche „Missense“-Mutationen.

### p53-basierte Therapiestrategien

Es können prinzipiell zwei therapeutische p53-Ansätze unterschieden werden:

1. Ein Ansatz beruht darauf, die durch Mutation verloren gegangene Tumorsuppressor-Funktion des normalen (Wildtyp) p53-Proteins wiederherzustellen, also auf der Wiederherstellung von „loss of function“.
2. Ein zweiter neuerer, innovativer Ansatz beruht darauf, die tumorfördernden Eigenschaften von stabilisiertem, mutiertem p53-Protein zu verhindern, also darauf, „gain of function“ zu bekämpfen.<sup>7</sup>

### Konkrete Beispiele beim Ovarialkarzinom

Es ist sinnvoll, p53-basierte Therapiekonzepte in einem stratifizierten Therapieansatz bei Patientinnen mit p53-dominanter Tumorerkrankung zu testen. Im Jahr 2014 wurden in Europa zwei p53-basierte klinische Studien bei HGS bzw. Typ-II-Ovarialkarzinompatientinnen gestartet.

#### PiSARRO-Studie

Die PiSARRO (p53 Suppressor Activation in Recurrent High Grade Serous Ovarian Cancer)-Studie ist eine Phase-Ib/II-Studie des EUTROC (European Network for Translational Research in Ovarian Cancer) mit HGS-Patientinnen, die ein platinempfindliches Rezidiv entwickelt haben (Coordinating Investigator: Dr. John Green, Liver-

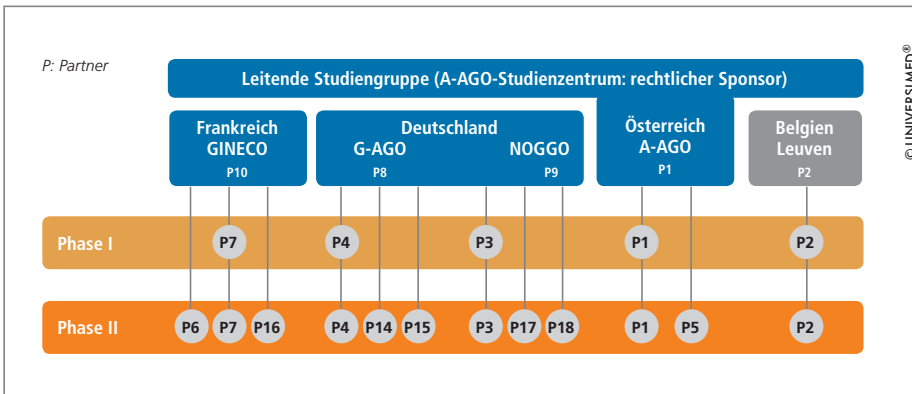


Abb. 2: Rekrutierungskonzept in der Phase-I/II-Studie GANNET53

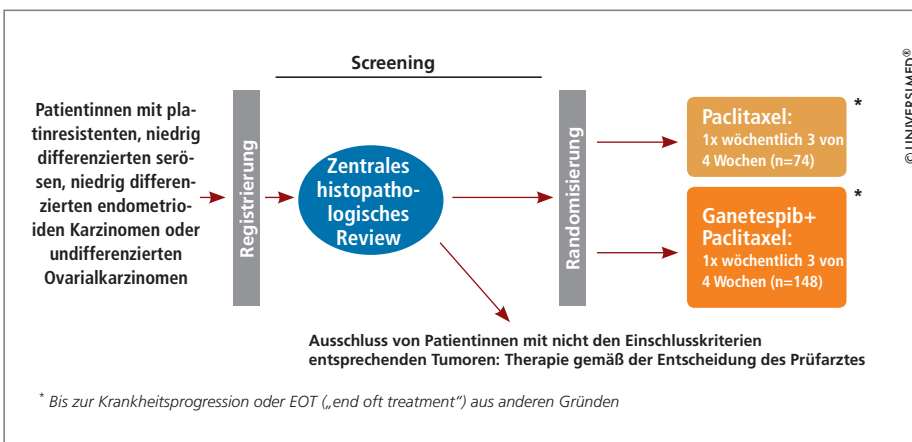


Abb. 3: GANNET53: Phase-II-Design

pool, UK; Sponsor: Aprea AB). In dieser Studie wird die Substanz APR-246 in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD) verabreicht.

Die Substanz APR-246 wurde am Karolinska-Institut in Stockholm, Schweden, entwickelt und zielt darauf ab, die Tumorsuppressor-Funktion von mutiertem p53-Protein wiederherzustellen. APR-246 wirkt über Beeinflussung der Faltung des p53-Proteins.

In einer ersten klinischen Phase-I-Studie zu APR-246 (Patienten mit hämatologischen Malignomen oder Prostatakarzinom) wurde die Verträglichkeit dieser Substanz erstmalig beim Menschen getestet.<sup>8</sup> In analysierten zirkulierenden hämatologischen Tumorzellen vor und nach Verabreichung der Testsubstanz APR-246 konnte in der Tat die Reaktivierung von klassischen p53-Zielgenen nachgewiesen werden, was für eine Reaktivierung der p53-Tumorsuppressor-Funktion in diesen Krebszellen spricht.

Aktuell läuft die Phase-Ib-Studie PiSARRO an insgesamt 4 klinischen Zentren im Vereinigten Königreich und in Belgien. Präliminäre Daten, die am ASCO-Kongress 2015 vorgestellt wurden, zeigen ein ermutigendes Sicherheits- und Aktivitätsprofil. Die beschriebenen Hauptnebenwirkungen sind hämatologischer Natur (Neutropenie, Thrombozytopenie) sowie leichtgradige ZNS-Symptome (Schwindel, Übelkeit, Geschmacksstö-



Abb. 4: GANNET53: <http://www.gannet53.eu/>, GANNET53-Patientinnen-Webpage: <http://patients.gannet53.eu>

rung). Die randomisierte Phase-II-Studie (PLD±APR-246) wird starten, sobald die empfohlene Dosierung von APR-246 für diesen zweiten Studienteil festgelegt worden ist.

### GANNET53-Studie

Die GANNET53 (Ganetespiib in Metastatic, p53 Mutant, Platinum-Resistant Ovarian Cancer)-Studie ist eine europäische Phase-I/II-Studie bei platinresistenten Typ-II-Ovarialkarzinompatientinnen (Coordinating Investigator: Univ.-Prof. Dr. Nicole Concin, Medizinische Universität Innsbruck). Es wird die Testsubstanz Ganetespiib in einer Kombination mit Paclitaxel in wöchentlichem Applikationsmodus verabreicht. Sponsor dieser Studie ist die AGO-Studienzentrale der Medizinischen Universität Innsbruck (Univ.-Prof. Dr. Christian Marth; Abb. 2).

Ganetespiib ist ein synthetischer, HSP90 (Hitzeschockprotein 90)-Inhibitor der zweiten Generation. HSP90 ist eine zelluläre Faltungsmaschinerie, die diverse zelluläre Proteine faltet. Ein generelles Phänomen in soliden Tumoren ist die starke Überexpression des HSP90-Proteins. Mutiertes p53-Protein bildet in der Krebszelle einen stabilen Komplex mit HSP90, der zu einer Stabilisierung und Akkumulation von mutiertem p53-Protein in der Zelle führt. Die Substanz Ganetespiib führt in der Tumorzelle zum Abbau von akkumuliertem, mutiertem p53-Protein durch Aufbrechen dieses stabilen Komplexes. Durch diesen Mechanismus werden „Gain of function“-Eigenschaften von mutiertem p53-Protein unterdrückt.<sup>9</sup>

Die klinische Phase-I-Studie, in die insgesamt 10 Patientinnen eingeschlossen wurden, ist an 5 Zentren in 4 europäischen Ländern durchgeführt worden. Bei Eskalation auf die angestrebte Ganetespiib-Kombinationsdosis für die Phase-II-Studie wurden keine do-

sislimitierenden Toxizitäten verzeichnet. Die Hauptnebenwirkung war eine leichtgradige, transiente Diarrhö. Insgesamt hat sich eine relative gute Verträglichkeit der Kombination einer wöchentlichen Verabreichung von Ganetespib mit Paclitaxel gezeigt. Die Sicherheitsdaten wurden am diesjährigen ASCO-Kongress vorgestellt.

Die randomisierte Phase-II-Studie (wöchentliche Gabe von Paclitaxel±Ganetespib), an der insgesamt 13 klinische Zentren in Österreich, Deutschland, Frankreich und Belgien beteiligt sind, hatte ihren fulminanten Start im Mai 2015 (Abb. 3). Derzeit werden 30 Patientinnen innerhalb dieser Studie behandelt (Stand:

Anfang August 2015). Insgesamt werden 222 Patientinnen in diese Studie eingeschlossen. Die Wirksamkeitsdaten werden mit Spannung erwartet.

GANNET53 ist ein von der Europäischen Union im 7. Rahmenprogramm gefördertes Forschungsprojekt (FP7: 6 Millionen Euro für 5,5 Jahre; Grant Agreement Nr. 602602). Insgesamt arbeiten 18 europäische Partnerinstitutionen im GANNET53-Konsortium eng zusammen (Tab. 1). Das Konsortium setzt sich aus klinischen Partneruniversitäten, nationalen Studiengruppen, p53-Grundlagenforschern und drei Klein- und Mittelbetrieben zusammen (Abb. 4). ■

Organisation	Leitung
Medizinische Universität Innsbruck, ÖSTERREICH	Nicole Concin (Koordinatorin) Christian Marth
Katholieke Universiteit Leuven, BELGIEN	Ignace Vergote
Charité - Universitätsmedizin Berlin, DEUTSCHLAND	Jalid Sehouli Ioana Braicu
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, DEUTSCHLAND	Sven Mahner
Medizinische Universität Wien, ÖSTERREICH	Alexander Reinhaller Dan Cacsire Castillo
Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, FRANKREICH Hôpital Européen Georges-Pompidou Hôpital Tenon	Eric Pujade-Lauraine
Centre Anticancéreux Léon Bérard, FRANKREICH	Isabelle Ray-Coquard
AGO Research GmbH, DEUTSCHLAND	Sven Mahner
Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie, DEUTSCHLAND	Jalid Sehouli
ARCAGY – GINECO Association de Recherche sur les Cancers dont Gynécologique – Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Étude des Cancers Ovariens et du sein, FRANKREICH	Eric Pujade-Lauraine
Universitätsmedizin Göttingen – Georg-August-Universität Göttingen, DEUTSCHLAND	Ute M. Moll
OncoLab Diagnostics GmbH, ÖSTERREICH	Robert Zeillinger
xailabs GmbH, DEUTSCHLAND	Salvatore Vanasco
Kliniken Essen Mitte, Evang. Huysens-Stiftung/Knappschaft GmbH, DEUTSCHLAND	Philipp Harter
Technische Universität Dresden University Hospital Carl Gustav Carus Dresden DEUTSCHLAND	Ulrich Canzler
Centre François Baclesse Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) de Caen FRANKREICH	Florence Joly-Lobbedez
Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald DEUTSCHLAND	Alexander Mustea
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg DEUTSCHLAND	Atanas Ignatov

Tab. 1: GANNET53-Konsortium: 18 Partner in Österreich, Deutschland, Frankreich und Belgien

#### Literatur:

- <sup>1</sup> Lane DP: *Nature* 1992; 358: 15-16
- <sup>2</sup> IACR-TP53-Datenbank (<http://p53.iarc.fr>), November 2012
- <sup>3</sup> Petitjean A et al: *Hum Mutat* 2007; 28: 622-629
- <sup>4</sup> Cancer Genome Atlas Research Network: *Nature* 2011; 474: 609-615
- <sup>5</sup> Shih IM, Kurman RJ: *Am J Pathol* 2004; 164: 1511-1518
- <sup>6</sup> Bisio A et al: *Hum Mutat* 2014; 35: 689-701
- <sup>7</sup> Alexandrova EM et al: *Nature* 2015; 523: 352-356
- <sup>8</sup> Lehmann S et al: *J Clin Oncol* 2012; 30: 3633-3639
- <sup>9</sup> Li D et al: *Mol Cancer Res* 2011; 9: 577-588

Autorin:  
Univ.-Prof. Dr. Nicole Concin  
Professorin für Experimentelle Gynäkologie  
Univ.-Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Medizinische Universität Innsbruck  
E-Mail: nicole.concin@i-med.ac.at  
■1512