

Innovative Wege

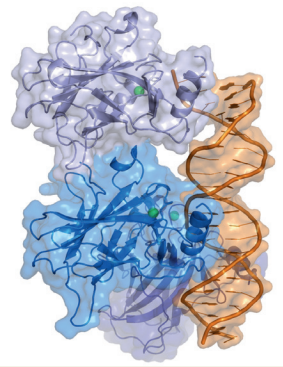
Ein mutiertes Protein hat eine europaweite Forschergruppe um Nicole Concin im Visier. Das Ziel ist eine neue und bessere Therapie des hoch aggressiven Typ-2-Eierstockkrebses.



Nicole Concin: „Wir vereinen in dem EU-Projekt GANNET53 mehrere innovative Ansätze“

Selbst für Mediziner klingt „Ganetespib in metastatic, p53 mutant, platinum-resistant ovarian cancer“ etwas holprig, es mag sogar bei Spezialisten kleine Versprecher auslösen. Insofern hat es sich eingebürgert, Forschungsprojekte mittels aussprachefreundlicheren Akronymen zu verschlagworten. Auf der Suche nach einem solchen war auch Nicole Concin, Professorin für Experimentelle Frauenheilkunde an der Medizinischen Universität Innsbruck, beim Schreiben ihres Antrags für ein europaweites Forschungsprojekt. Und dass es GANNET53 geworden ist, hängt einerseits mit dem Medikament Ganetespib und dem Protein p53 zusammen, andererseits auch mit einem gewissen Zufall, ist die Innsbrucker Forscherin doch von der Vogelart der Tölpel (englisch „gannet“) seit ihrer Galapagos-Reise fasziniert. Mehr an Zufall steckt allerdings nicht in dem Projekt, mit dem – von Concin geleitet – eine innovative Therapiestrategie für einen bestimmten Typ des Ovarialkarzinoms, des Eierstockkrebses, erforscht werden soll.

„Der Eierstockkrebs“, sagt Nicole Concin, „ist unter den gynäkologischen Malignomen der Problemfall.“ Die Zahlen sprechen für sich: In Europa erkranken jährlich ca. 66.700 Frauen an einem epithelialen Ovarialkarzinom. Diese Erkrankung weist europaweit mit 41.900 Todesfällen pro Jahr die höchste Mortalitätsrate unter den gynäkologischen Malignomen auf. Im Gegensatz etwa zur Mammografie bei Brustkrebs oder Abstrichuntersuchungen bei Gebärmutterhalskrebs gibt es keine effektiven Screeningmethoden. Zudem sind die Symptome für Eierstockkrebs erstens schwach ausgeprägt und zweitens unspezifisch – etwa leichtes Bauchweh oder Verdauungsstörungen. „Die betroffenen Frauen gehen daher kaum zum Arzt. Und wenn, dann häufig nicht primär zu Gynäkologen“, weiß die gebürtige Vorarlbergerin Concin. Beschwerden treten meist dann auf, wenn der Tumor schon metastasiert – rund 70 Prozent der Fälle von Eierstockkrebs sind bei der Erstdiagnose schon in einem fortgeschrittenen Stadium. „Frauen klagen dann über eine Bauchumfangzunahme“, berichtet Concin. Grund dafür sind die Krebszellen, die sich dem Bauchfell entlang ausgebreitet haben, was eine Wasseransammlung in der freien Bauchhöhle zur Folge hat. Diese Verbreitung entlang des Bauchfells erschwert auch die Therapie, da die einzelnen winzig kleinen Tumorzellen nicht sichtbar und somit auch nicht operativ entfernt werden können. „Die Therapie ist daher immer eine Operation kombiniert mit einer adjuvanten,



Das Gen p53 wurde 1979 unabhängig voneinander von David P. Lane und zwei weiteren Forschergruppen erstmals beschrieben. Wegen seiner speziellen Schutzfunktion wird p53 auch „Wächter des Genoms“ genannt. Das Gen p53 bzw. das daraus codierte Protein p53 wird aktiv, wenn es in Zellen zu Schädigungen kommt. Entweder bewirkt das Protein das Einschalten von Reparaturmaßnahmen oder – falls der Schaden zu groß ist – das Absterben der Zelle. Somit kann sich kein beschädigtes Genom vermehren. „So schützt uns p53 vor der Entstehung von Krebs“, hält Nicole Concin, Professorin für Experimentelle Frauenheilkunde an der Medizinischen Universität Innsbruck, fest. Ein durch Mutation inaktives p53-Protein verliert nicht nur diese Schutzfunktion, sondern erwirbt noch eine neue negative Eigenschaft dazu – es macht die Tumorzelle noch aggressiver und erleichtert ihr die Metastasierung. In 50 Prozent aller menschlichen Malignome, der bösartigen Tumore, liegt eine p53-Mutation vor, beim Ovarialkarzinom, dem Eierstockkrebs, liegt die Mutationsrate bei 55 bis 60 Prozent, beim Typ-2-Eierstockkrebs, einer hochaggressiven und schnell wachsenden Subgruppe mit hoher Mortalität, gar bei 97 Prozent.

also einer ergänzenden Chemotherapie. Bei der Operation selbst ist es das Ziel, den gesamten sichtbaren Tumor zu entfernen“, so Concin. Der wichtigste Prognosemarker bei primär fortgeschrittener Erkrankung ist der im Körper verbleibende Tumorrest – je kleiner, desto besser. „Daher ist es wichtig, dass die betroffenen Frauen von erfahrenen Operateuren an entsprechenden Zentren behandelt werden“, betont die Gynäkologin Nicole Concin. Mit einem Erfolg von GANNET53, so hofft die Medizinerin, soll sich aber die Prognose und die Lebensqualität von Patientinnen, die an diesem Subtyp des Ovarialkarzinoms erkrankt sind, verbessern.

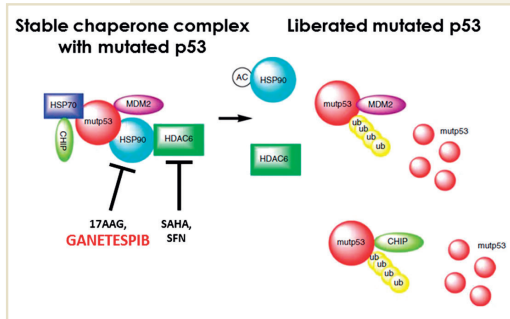
Schuld an dem ungehemmten Wuchern der Ovarialkarzinomzellen ist unter anderem das Protein p53 (siehe Infobox „Das Gen p53“), allerdings in mutiertem Zustand, in dem es seine positiven Eigenschaften für die Zelle nicht mehr ausüben kann und zudem noch negative dazugewonnen hat. Auf den zweiten Aspekt legte die deutsche Forscherin Ute Moll ihr Augenmerk und entdeckte einen Zusammenhang von p53 und dem Protein Hsp90 (siehe Infobox „Das mutierte p53-Protein“). Auf dieses Protein wiederum zielt Ganetespi ab, ein von einem kleinen US-amerikanischen Pharmaunternehmen entwickeltes Medikament, das derzeit in einer klinischen Phase-3-Studie für das Lungenkarzinom und in mehr als 20 anderen Studien zum Einsatz kommt. Ein Angriff auf Hsp90, so das Konzept von GANNET53, soll den p53-Hsp90-Komplex quasi zum Einsturz bringen, das mutierte p53 abbauen und – das zeigen In-Vitro-Versuche – die Krebszellen durch dieses abrupte Entziehen von mutiertem p53 zum Absterben bringen. „Wir vereinen in GANNET53 mehrere innovative Ansätze“, sagt Concin sichtlich

stolz. So wird nicht mehr versucht, die verlorengegangene Schutzfunktion von p53 wiederherzustellen, sondern man konzentriert sich auf die neuen negativen Eigenschaften von mutiertem p53. Auch der Mechanismus, p53 via Hsp90 auszuschalten, ist neu, ebenso der Einsatz von Ganetespi. Was sie aber, gibt Concin zu, am meisten freut, ist die rasche Umsetzung von Grundlagenforschung in einer klinischen Studie. Möglich ist dies, da einerseits Ganetespi schon die erforderlichen vorklinischen Testphasen durchlaufen hat, andererseits aber, so Concin, liegt es am Know-how des internationalen GANNET53-Konsortiums. „Wir vereinen auf der einen Seite renommierte Grundlagenforschung, die leitenden europäischen Gyn-Onkologiezentren und die führenden nationalen klinischen Studiengruppen. Dazu kommen noch drei private Unternehmen, so etwa eine IT-Firma, die für uns eine eigene Software entwickelt, mit der unsere Patientendaten effektiv dokumentiert werden sollen.“ Insgesamt besteht das Konsortium aus 18 Partnern aus ganz Europa, geleitet wird das auf fünfeinhalb Jahre geplante Projekt von Innsbruck aus, gefördert wird es mit rund sechs Millionen Euro über das siebte

Rahmenprogramm der EU. „Ohne öffentliche Fördergelder wäre dieses Projekt nie zustande gekommen“, hält Concin fest.

Und die Forscher legen ein rasantes Tempo vor. Gestartet wurde im Oktober 2013, schon im Juni soll die Phase-1-Studie mit der ersten Patientin beginnen. „Phase 1 auch deshalb, weil wir Ganetespi in einer neuen Kombination mit einem Chemotherapeutikum einsetzen, da das mutierte p53 bei den Patientinnen zu einer Chemoresistenz führen kann“, begründet Concin diesen Schritt. Zwischen neun und 18 Patientinnen – und zwar in Innsbruck, Berlin, Hamburg, Lyon und Leuven – mit Typ-2-Eierstockkrebs sollen in dieser Phase behandelt werden. Auf diesen Ergebnissen basierend soll eine Phase-2-Studie mit 222 Patientinnen in zwölf europäischen Zentren folgen. „Wenn sich dann zeigt, dass die Therapie mit Ganetespi Sinn macht, würde eine Phase-3-Studie folgen.“ Zeitlich und finanziell geht sich dies mit GANNET53 nicht aus. Daher, lacht Nicole Concin, hat sie sich jetzt schon die Richtlinien des neuen EU-Förderprogramms Horizon 2020 angeschaut. Denn dem Zufall will sie nichts überlassen.

Andreas Hauser



Das mutierte p53-Protein (mutp53) bildet – wie in der Abbildung auf der linken Seite zu sehen – mit Hsp90, einem für die Faltung und Aktivierung vieler Substratproteine verantwortlichen Protein, und anderen Stoffen einen stabilen Komplex. MDM2 und CHIP, die normalerweise für den Abbau von mutp53 zuständig sind, können dies nicht, da mutp53 durch den Komplex geschützt ist. Ganetespi, ein sogenanntes Small Molecule, ist durch seine geringe Größe in der Lage, in die Zellen einzudringen und kann dort seine spezielle Wirkung entfalten, nämlich den

stabilen Komplex aufzulösen. In der Folge kann mutp53 abgebaut werden. (Grafik aus: Li et al., Cell Death & Diff 18:1904-13, 2011; Li et al., Mol Cancer Res 9:577-88, 2011).