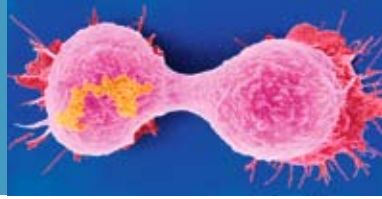


Neuer Wirkstoff zur Therapie bei Brustkrebs

Hormone blocken – Tumore stoppen



Brustkrebs ist nach wie vor ein weltweites Gesundheitsproblem, da es die am häufigsten auftretende Form von Krebs bei Frauen ist. Verschiedene genetische Faktoren und Umwelteinflüsse spielen bei seiner Entstehung eine Rolle. Die Hormonproduktion in diesen Fällen zu unterbinden oder die Rezeptoren für die Hormone zu blockieren sind deshalb zwei bewährte Strategien im Kampf gegen Krebs. Forscher von Bayer HealthCare entwickeln derzeit eine vielversprechende Alternative zu den etablierten Substanzen.

Die Diagnose Brustkrebs trifft Frauen direkt in ihrer Weiblichkeit und greift deshalb tief in ihr Leben ein: Brustkrebs ist in Europa und Nordamerika die häufigste Krebserkrankung beim weiblichen Geschlecht. Jährlich erkranken weltweit über eine Million Frauen neu daran. Aus diesem Grund gehört Brustkrebs – auch Mammakarzinom genannt – wohl zu den am intensivsten beforschten Krebsarten. Die eigentliche Ursache für die Erkrankung ist aber noch immer unbekannt, und weltweit suchen Krebsforscher nach neuen Ansätzen, die völlig unterschiedlich ausgeprägten Tumorarten zu behandeln.

Vor rund drei Jahren sorgte die Präsentation der Forschergruppe um Dr. Jens Hoffmann von der Division Bayer Schering Pharma auf dem Treffen der American Association of Cancer Research für große Aufmerksamkeit in der Fachwelt: Das Team hatte eine neue Substanz gefunden, die das Wachstum von Brustkrebs hemmt – ein Anti-Hormon, das den Rezeptor für Progesteron, auch Gelbkörperhormon genannt, blockiert.

Progesteron als weibliches Sexualhormon aus der Gruppe der Gestagene wird vor allem in der zweiten Phase des Menstruationszyklus und während der Schwangerschaft gebildet. Außerdem dient es als Vorstufe zu anderen Hormonen wie Östrogenen und Testosteron. Sexualhormone werden vom Körper für alles benötigt, was im weitesten Sinne mit Fortpflanzung zu tun hat: die Entwicklung zum Mann oder zur Frau, also die Ausbildung der Geschlechtsorgane sowie der typischen äußeren Merkmale wie Bartwuchs, große Muskel-

masse, wenig Fettablagerung beim Mann oder Brüste, rundlichere Formen und hohe Stimme bei der Frau. Außerdem sorgen diese Hormone für die Produktion von Spermien oder Eizellen, für die Menstruation und – sozusagen als Kulminationspunkt all der Anstrengungen – für die Vorgänge bei der Schwangerschaft.

Sexualhormone selbst verursachen keinen Brustkrebs, sie können aber das Wachstum bestehender Karzinome fördern. Die Entstehung von Brustkrebs wird von einer Mischung aus genetischen, hormonellen und umweltbedingten Faktoren beeinflusst. Anti-Hormone zur Krebstherapie einzusetzen, ist ein bewährtes Konzept: Der Wirkstoff Tamoxifen beispielsweise, seit über 20 Jahren auf dem Markt, blockiert den Rezeptor für das weibliche Sexualhormon Östrogen. Damit hebt es die Wirkung des Östrogens im Brustgewebe auf.

Wirkstoff treibt Tumorzelle in den Selbstmord

Der Ansatz der Forscher von der Division Bayer Schering Pharma – den Rezeptor für das Progesteron zu blockieren – war allerdings völlig neu. Laborversuche hatten gezeigt, dass der Wirkstoff die Tumorzellen nicht nur bremst, sondern sogar ‚in den Selbstmord treibt‘. Und so blieben die Pressekonferenz und die Tagung nicht ohne Folgen. Sie führten zu Berichten in den Fachzeitschriften *Oncology Times* und *Lancet Onco-*

Brustkrebs: Der Tumor (großes Bild) entsteht durch bösartige Veränderungen im Drüsengewebe der Brust und schiebt beim Wachsen strahlenförmige Ausläufer in seine Umgebung. Dr. Daniel Korr (Foto re.) analysiert am Laserscanning-Mikroskop die Teilung solcher Krebszellen.



logy, und auch Schering-intern „unterstützten die Kollegen das Projekt massiv“, sagt Hoffmann. Derzeit beginnt eine klinische Phase-II-Studie mit circa 70 Brustkrebspatientinnen. Sie soll klären, ob die Substanz die hohen Erwartungen erfüllt, die Dr. Klaus Bosslet, Leiter der Therapeutischen Forschungsgruppe Onkologie, in sie setzt: „Wir haben hier eine neuartige Verbindung vorliegen, die eine Zielstruktur hemmt, die bei der Behandlung des Brustkrebses noch nicht berücksichtigt wurde. Ich bin bei dieser Verbindung extrem optimistisch, denn der Progesteron-Rezeptor könnte sogar, basierend auf unseren Daten, von großer Bedeutung für künftige Behandlungskonzepte gegen Brustkrebs sein.“

Hormonrezeptor entfernen – Tumorwachstum stoppen

Die Sexualhormone greifen direkt im Zellkern in die Genregulation ein: Östrogene etwa wandern durch die Zell- und die Kernmembran und docken erst im Zellkern an den Östrogen-Rezeptor an. Der so beladene Rezeptor ist an sogenannte Promotorbereiche auf der DNA gekoppelt. Das sind kurze Erbgut-Sequenzen, die bestimmten Enzymen das Startsignal zum Ablesen von Genen geben. Verändert eine Genmutation bei diesem Vorgang etwas, dann kann die Zelle entarten. Die direkten Auswirkungen können vielfältig sein: Vielleicht liegt das Gen, das beispielsweise die Bauanleitung für einen Wachstumsfaktor trägt, dann irrtümlich in mehreren Kopien vor, wodurch zu viel davon produziert wird. Möglicherweise ist auch die Regulierung des Ablesevorgangs entgleist, so dass – wie bei einem verklemmten Startknopf am Kopiergerät – das Gen ständig abgelesen wird. Oder der Promotor hat sich durch eine sogenannte Translokation vor ein anderes Gen gesetzt, das dann fälschlicherweise abgelesen wird.

Bis die Forscher von Bayer HealthCare ihre Erfolge der Fachwelt vorstellen konnten, war es ein langer Weg. Bereits vor 20 Jahren begannen Wissenschaftler um Professor Martin Schneider und Professor Eckhard Otto bei Schering neben vielen anderen mit der Arbeit an einem Gegenspieler des Progesteron-Rezeptors. Die Verbindung, die sie damals im Visier hatten, hieß Onapriston. Versuche belegten, dass die Substanz über eine Hemmung des Progesteron-Rezeptors tatsächlich das Tumorwachstum unterdrücken kann. Gute Ansprechraten weckten Hoffnungen, doch dann traten unerwartete Nebenwirkungen auf – das Projekt wurde eingestellt. Solche Rückschläge sind in der Forschung alltäglich. Aber die Forscher waren von dem Konzept, für die Behandlung von Brustkrebs nicht nur den Östrogen-, sondern auch den Progesteron-Rezeptor zu blockieren, nach wie vor überzeugt. Dafür sprachen mehrere Indizien: Zum einen, dass Onapriston das Tumorwachstum hemmen konnte. Und zum anderen, dass Mäuse, denen der Progesteron-Rezeptor fehlt, so gut wie keine Tumore entwickeln.

Also warfen sie die Flinte nicht ins Korn, sondern machten sich auf die Suche nach einem Nachfolger für Onapriston. Unter vielen Substanzen, die die Wissenschaftler aus der Hormonfor-



Krebsforscher (Foto links, v. li.): Dr. Jens Hoffmann und Dr. Bernard Haendler haben eine Substanz gefunden, die das Wachstum von Brustkrebs hemmt. Ihre Mitarbeiter (Foto oben, v. li.) Fanny Knoth, Stefan Stargard und Antje Stratmann untersuchen am Mikroskop Zellkulturen, um die Wirksamkeit des neuen Mittels zu prüfen.





schung für sie synthetisierten, erwies sich eine Verbindung als besonders vielversprechend: ZK-PRA. In der Zentralkartei der allgemeinen Abkürzung für Stoffe steht das Kürzel für Zentralkartei Progesteron Rezeptor Antagonist. Und diese Substanz wirkte etwas anders: Während Onapriston den Rezeptor davon abhält, überhaupt an seinen Promotor zu binden, dockt der Rezeptor trotz der Verabreichung von ZK-PRA zwar noch an den Promotor an, gibt dort aber kein Startsignal zum Ablesen der Gensequenzen. Außerdem bleibt der ZK-PRA-Rezeptor-Komplex auf dem Promotor sitzen. Damit verhindert er nicht nur, dass die Gene abgelesen werden können, sondern versperrt auch anderen Rezeptoren den Weg. Mit weitreichenden Folgen: Offenbar ist die Störung so gravierend, dass die Zelle ein ‚Selbstmordprogramm‘ aktiviert. Das ist ein entscheidender Vorteil gegenüber den bisherigen Anti-Hormonen wie zum Beispiel Tamoxifen.

Erste Studien mit Brustkrebs-Patientinnen in Vorbereitung

Der weitere Fahrplan für den Weg in die Krebstherapie sieht zu Beginn zwei Studien vor, bei denen Brustkrebspatientinnen

die übliche Behandlungskaskade bereits durchlaufen haben: Sie wurden operiert, bekamen anschließend eine oder mehrere sogenannte Anti-Hormontherapien wie beispielsweise Tamoxifen oder einen Wirkstoff, der die Produktion des Östrogens hemmt – einen sogenannten Aromatase-Hemmer –, und trotzdem kehrte der Tumor zurück. In der einen Studie erhalten die Brustkrebspatientinnen nur ZK-PRA, in der anderen Studie ZK-PRA zusammen mit einem Aromatase-Hemmer. Verlaufen die Studien erfolgreich, wäre der Wirkstoff auf einem guten Weg, den Anteil der erfolgreich behandelten Tumore in Zukunft zu erhöhen, und eine weitere Hoffnung für viele Frauen.

➔ www.Krebsinformationsdienst.de
Das Deutsche Krebsforschungszentrum, Heidelberg, bietet weiterführende Informationen zu vielen Krebsarten, unter anderem auch Brustkrebs.



Erkennbare Gefahr: Die eingefärbte Röntgenaufnahme – Mammographie – (Bild re.) einer weiblichen Brust zeigt einen Tumor (hellroter Bereich). Die Krebszellen können sich mit der Zeit in die nahe gelegenen Lymphknoten ausbreiten und von dort in andere Körperorgane wie zum Beispiel die Lunge wandern.

