

Raf-Kinase-Hemmer in klinischen Studien

Hoffnung auf dem Prüfstand

Wahrscheinlich wird es niemals ein Arzneimittel geben, mit dem man sämtliche Krebsarten behandeln kann. Wissenschaftler suchen unablässig nach neuen Wirkstoffen, die zumindest die Belastung der Patienten durch Chemotherapie verringern und im Kampf gegen Tumoren bessere Ergebnisse erzielen. Ein Arzneimittel, das Bayer zusammen mit seinem Partner Onyx Pharmaceuticals entwickelt hat, erweist sich in klinischen Studien als viel versprechendes Präparat.

Kampf gegen den Krebs: elektronenmikroskopische Aufnahme einer Krebszelle (rosa), die von einer Killerzelle (orange) des Immunsystems angegriffen wird.





Krebsforscher:
Dr. Edward Huguene (Leiter des BAY 43-9006 Global Project Teams in West Haven, USA) und Dr. Susan Kelley.

Krebsforschung

„Vertrauen ist gut – Kontrolle ist besser“ – das Prinzip ist ein sehr vernünftiger Ansatz für die Zusammenarbeit zwischen Menschen und Institutionen. Es gilt in noch stärkerem Maße im Verbund der über 60 Billionen Zellen des menschlichen Körpers. Die Struktur der verschiedenen Gewebe und Organe, ihre Form und ihre Größe sind entscheidende Faktoren für ein richtiges Funktionieren des Körpers. Sie können nur dann zusammenarbeiten, wenn Wachstum und Teilung der einzelnen Zellen präzise gesteuert und aufeinander abgestimmt werden.

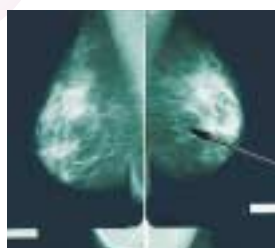
Schon die kleinste Abweichung kann im Körper eine Katastrophe verursachen. Für die Entstehung von Krebs reicht es bereits aus, dass eine einzelne Zelle aus der Reihe tanzt und sich unkontrolliert teilt. Diese einzelne Zelle löst einen Schneeballeffekt aus: Die Tochterzellen haben die gleichen Eigenschaften wie ihre anomale Mutterzelle und teilen sich ebenfalls in unkontrollierbarer Art und Weise, so dass sich ein Tumor bildet. Einzelne Zellen dieses pathologischen Gebildes tendieren dazu, sich abzuspalten und über den Blutkreislauf oder das lymphatische System im Körper zu verteilen.

Krebs ist keine Einzelerkrankung. Praktisch jeder Gewebetyp im menschlichen Körper ist in der Lage, bösartige Tumoren zu bilden, und in der medizinischen Forschung wurden über einhundert Krebsarten identifiziert. Deshalb sind Wissenschaftler ständig auf der Suche nach neuen und wirksameren Substanzen. Bayer hat verschiedene potenzielle Krebspräparate in der Pipeline. Diese werden in präklinischen Studien geprüft, bevor sie für den Einsatz in der Humanmedizin zugelassen werden können.

Eines der Präparate, die sich zurzeit in der klinischen Prüfung befinden, sieht besonders viel versprechend aus. Phase-3-Studien zur Behandlung von fortgeschrittenen Nierentumoren haben im Oktober 2003 begonnen. Es handelt sich um einen Raf-Kinase-Hemmer, der unter seiner Entwicklungsbezeichnung BAY 43-9006 bekannt ist. Das Arzneimittel wurde von Bayer in Zusammenarbeit mit Onyx Pharmaceuticals, einem Biotechnologie-Unternehmen in den USA, entwickelt. Die Zusammenarbeit begann 1994 und richtet sich gezielt auf die Entwicklung von Substanzen, die den Ras-Signalweg beeinflussen, in dem

Der lange Weg zum Medikament

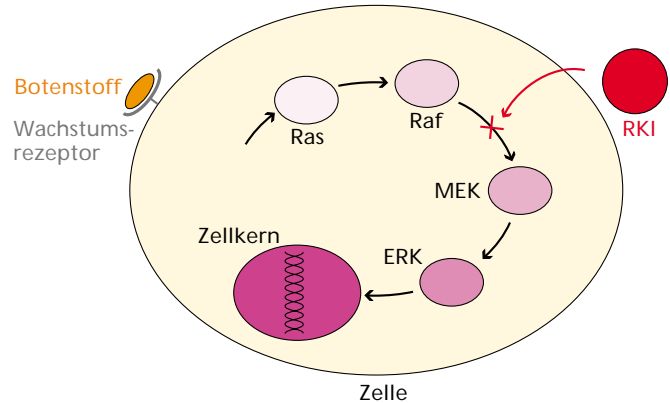
Bevor ein Wirkstoff ein vermarktungsfähiges Arzneimittel wird, muss er eine große Anzahl verschiedener Prüfungen durchlaufen. Sind die ersten Ergebnisse viel versprechend, wird die Substanz zunächst in Zellkulturen und Tierversuchen geprüft, um herauszufinden, ob sie sicher und wirksam ist. Tests mit dem Raf-Kinase-Hemmer BAY 43-9006 in Zellkulturen haben gezeigt, dass er das vom Ras-Signalweg abhängige Zellwachstum stoppen kann. Bei Mäusen wurde das Wachstum implantierter menschlicher Tumoren gestoppt. Noch nicht entwickelte Tumoren wurden während der Behandlung mit dem Arzneimittel vollständig unterdrückt. In klinischen Studien werden potenzielle neue Arzneimittel an menschlichen Probanden getestet. Phase-I-Studien werden im Allgemeinen mit gesunden Freiwilligen durchgeführt, bei denen die Sicherheit der Substanz getestet und die Maximaldosis ermittelt wird. Bei der Prüfung von neuen Krebspräparaten werden die Substanzen in Phase-I-Studien an freiwilligen Patienten getestet, die bereits alle verfügbaren Behandlungsoptionen ausgeschöpft haben. Aufgrund der schweren Nebenwirkungen der meisten Krebspräparate wäre es ethisch nicht haltbar, sie an gesunden Probanden zu testen. Das Ziel von Phase-II-Studien besteht darin, zu prüfen, ob das Arzneimittel die gewünschte Wirkung hat und welche Krebsarten am besten darauf ansprechen. In Phase III wird das neue Arzneimittel im Allgemeinen mit Präparaten verglichen, die bereits eine behördliche Zulassung erhalten haben. Falls auf dem Markt kein zufrieden stellendes Präparat erhältlich ist, kann als Vergleichssubstanz ein Placebo („Zuckertablette“) verwendet werden. Das neue Präparat hat nur dann eine Chance, zugelassen zu werden, wenn den Gesundheitsbehörden überzeugend nachgewiesen werden kann, dass das neue Arzneimittel für den jeweiligen Verwendungszweck bei Patienten sicher und wirksam ist.



Krebs erkennen (v. l.):
Röntgenaufnahme eines Hirntumors, Spektroskopie eines Tumors im Harnleiter und die Ultraschallaufnahme von Brustkrebs.

Staffellauf der Information

Botensubstanzen aus Nachbarzellen docken an den Wachstumsrezeptoren auf der Zellmembran an. Anschließend aktivieren die Rezeptoren das Ras-Molekül. Der Ras-Botenstoff überträgt die Information an das Raf-Molekül, das wiederum ein Signal an den Botenstoff MEK sendet. MEK befiehlt dem ERK-Molekül, das Signal an den Zellkern, die Betriebszentrale der Zelle, zu übertragen. Hier wird der Wachstums- und Teilungsprozess gesteuert. Das neue Bayer-Präparat – ein Raf-Kinase-Hemmer (RKI – Raf kinase inhibitor) – bindet sich an das Raf-Molekül und hindert es daran, ein Signal an MEK zu senden. Hierdurch wird der Informationsfluss unterbrochen, und die Zellen bleiben unter Kontrolle.



Raf-Kinase eine wichtige Komponente darstellt.

Raf-Kinase ist ein Enzym, das bei der Steuerung der Wachstums- und Teilungsprozesse in Zellen eine entscheidende Rolle spielt. Die Zellen des menschlichen Körpers kommunizieren ständig miteinander. Dies bedeutet, dass Wachstum und Teilung zu einem großen Teil auch vom benachbarten Gewebe beeinflusst werden. An diesem Kommunikationsprozess ist Raf-Kinase beteiligt.

Zellen kommunizieren miteinander, indem sie Botenstoffe produzieren, die an der Membran der benachbarten Targetzellen andocken. Dieses Wachstumssignal wird durch ein biochemisches Übertragungssystem in die Zelle transportiert, bis es die „Betriebszentrale“, den Zellkern, erreicht. Ein Botenstoff überträgt die Botschaft an die Zelle, indem er diese aktiviert. Auf die

se Weise funktionieren verschiedene Informationskaskaden im menschlichen Körper. Eine der wichtigsten Kaskaden, die in fast allen Zellen des Körpers vorkommt, ist der Ras-Signalkaskadenweg. Er ist nach dem Ras-Botenmolekül benannt, das als erstes Molekül in dieser Kaskade aktiviert wird. Raf-Kinase, das von dem neuen Arzneimittel angegriffene Enzym, ist das zweite Übertragungselement in dieser Informationskaskade.

Raf-Kinase-Hemmer blockieren die Teilung von Krebszellen

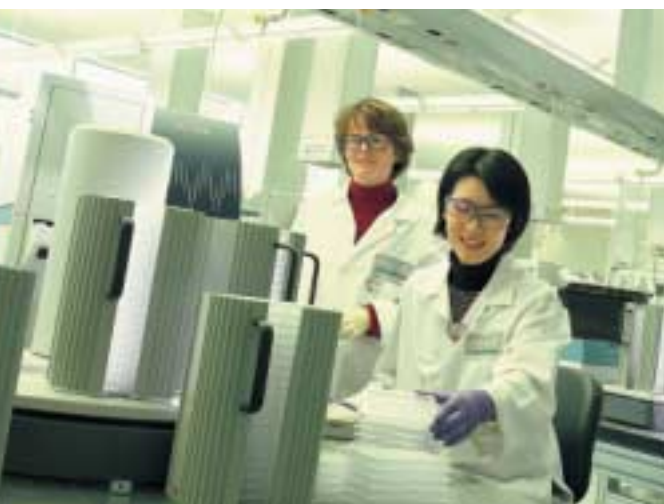
Manchmal führt eine genetische Veränderung im Ras-Protein am Anfang der Kaskade dazu, dass es permanent aktiv ist und ständig das Signal für Wachstum und Teilung überträgt. Wenn zusätzlich zu dieser Veränderung andere Störungen der Kontrollmechanismen auftreten, kann ein bösartiger Tumor (Krebs) entstehen. Mutationen des Ras-Gens sind sehr häufig an der Entwicklung von Krebs beteiligt. Experten schätzen, dass bis zu 30 Prozent aller menschlichen Krebsfälle und praktisch alle Fälle von Bauchspeicheldrüsenkrebs, viele Fälle von Dickdarmkrebs und bestimmte Formen von Lungenkrebs auf diesen Mechanismus zurückzuführen sind. Die Substanz BAY 43-9006 setzt offensichtlich bei einem entscheidenden Punkt in dieser tödlichen Kaskade an, indem sie gegen Raf-Kinase, das von Ras aktivierte Molekül, wirkt. Das neue Arzneimittel bindet sich an Raf-Kinase

und verhindert ihre Aktivierung. Das Signal für Wachstum und Teilung kann von der durch BAY 43-9006 deaktivierten Raf-Kinase nicht übertragen werden, so dass die Zelltätigkeit eingeschränkt wird.

„Bisher wurde der Raf-Kinase-Hemmer bei über 600 Patienten mit verschiedenen Krebserkrankungen getestet, und die Phase-I-Studien sind abgeschlossen“, berichtet Dr. Edward Huguenel, Global Project Leader für das Projekt BAY 43-9006. Die Phase-I-Studien haben die Sicherheit und Verträglichkeit von BAY 43-9006 für die Verabreichung an menschliche Patienten demonstriert. In diesen Studien wurden auch viel versprechende Anzeichen für eine Antitumorwirkung von BAY 43-9006 beobachtet.

Die bis heute erzielten klinischen Ergebnisse weisen darauf hin, dass der Raf-Kinase-Hemmer vor allem aufgrund einer bestimmten Eigenschaft ein idealer Partner für die Kombinationschemotherapie ist: Für ein Krebspräparat hat er ein sehr gutes Nebenwirkungsprofil. Sogar bei hoher Dosierung wurde er von den Patienten gut vertragen. Nach heutigem Wissen tötet der Raf-Kinase-Hemmer die Krebszellen nicht direkt, er verhindert nur ihre Zellteilung. Wenn dieses Prinzip in zukünftigen Arbeiten bestätigt wird, kann das Produkt potenziell in Kombination mit Zytotoxika eingesetzt werden und wird deshalb bereits in Kombination mit zugelassenen zytotoxischen Krebspräparaten getestet. In der zurzeit laufenden zweiten Pha-

Wirkstoffe suchen: Jane Bechtold (l.) und Erin Chae bedienen den Roboter für das High-Throughput-Screening.





Krebspräparate testen: Dr. Mark Miglarese bereitet Mikrotiterplatten für das Massenscreening vor.

se der klinischen Prüfung soll ermittelt werden, welche Krebsarten am besten auf das neue Präparat ansprechen und über welchen Zeitraum die Behandlung erfolgen kann.

Viele Krebspräparate, die den Tumor abtöten, haben schwere Nebenwirkungen. Deshalb wird Chemotherapie häufig in mehreren Zyklen verabreicht; denn der Patient benötigt unter Umständen mehrere Wochen, um sich von einem Zyklus zu erholen. Die Ärzte verabreichen oft die Maximaldosis des Arzneimittels, um ein Nachwachsen des Tumors während der behandlungsfreien Intervalle zu verhindern. Die Wirksamkeit der Krebstherapie könnte erheblich erhöht werden, wenn man die Standard-Chemotherapie mit einem Raf-Kinase-Hemmer, der ein

Wachsen des Tumors während der Regenerationsphasen unterdrücken kann, kombiniert oder wenn BAY 43-9006 allein verabreicht wird. Die einfache Darreichungsform des Arzneimittels könnte ebenfalls zu einem verbreiteten Einsatz führen: BAY 43-9006 muss nicht durch Injektion oder Infusion verabreicht werden, sondern kann einfach in Tablettenform eingenommen werden.

„Wir wissen, dass das Arzneimittel chronisch über lange Zeiträume verabreicht werden kann“, erklärt Ed Huguenel. „Mit diesem Präparat könnte ein Patient mit einem Tumor leben, der nicht weiter wächst.“ Zurzeit ist Krebs nicht heilbar, und BAY 43-9006 wird ihn vermutlich auch nicht heilen können. Aber wenn die bisher mit diesem Präparat erzielten Ergebnisse bestätigt werden, könnte es vielleicht Krebspatienten in Zukunft ein besseres Leben ermöglichen. Für Patienten wäre es ein großer Unterschied, wenn ihre Tumoren zu wachsen aufhörten und chronisch mit einem neuen Arzneimittel unter Kontrolle gehalten würden. Ihre Lebensqualität würde sich deutlich verbessern. BAY 43-9006 könnte der erste Schritt in diese Richtung sein.

www.onyx-pharm.com/onyxtech/index.html

Die Website von Onyx Pharmaceuticals bietet weiterführende Informationen zur Genforschung bei Krebs.

Die onkologische Pipeline von Bayer

BAY 43-9006 ist keineswegs das einzige viel versprechende Produkt in der onkologischen Pipeline von Bayer. Zwei weitere Substanzen werden zurzeit in klinischen Studien getestet. Eines davon ist ein Taxan, eine Substanz, die direkt das Zellwachstum unterbricht und Tumorzellen abtötet. Taxane – die ursprünglich aus der Rinde der pazifischen Eibe gewonnen wurden – stellt man heute halbsynthetisch her. Arzneimittel aus dieser Produktgruppe werden zur Behandlung von Brustkrebs, Lungenkrebs und anderen Tumoren eingesetzt. „Taxane sind eine wichtige Gruppe von Chemotherapeutika. Die Tumoren können jedoch eine Resistenz gegenüber diesen Arzneimitteln entwickeln“, erklärt Dr. med. Susan Kelley, Vice President Product Development und Leiterin des Therapiebereichs Onkologie. „Wir glauben, dass unser Produkt Vorteile gegenüber den derzeit erhältlichen Arzneimitteln bietet, und hoffen, in den nächsten Monaten erste Beweise zu erhalten, wenn zusätzliche Daten aus klinischen Studien mit Krebspatienten vorliegen.“

Mutiertes Ras

Eine Veränderung des Ras-Gens kann im menschlichen Körper eine Phase vermehrten Zellwachstums verursachen. Diese Veränderungen, die als Ras-Mutationen bezeichnet werden, sind in sehr starkem Maße an der Entstehung einiger Krebsarten beteiligt.

alle menschlichen Krebsarten	30 – 40 %
Bauchspeicheldrüse	90 %
Dickdarmkrebs	40 – 50 %
Lungenkrebs	30 – 40 %
Leberkrebs	30 %
Nierenkrebs	10 %
Blasenkrebs	10 %