

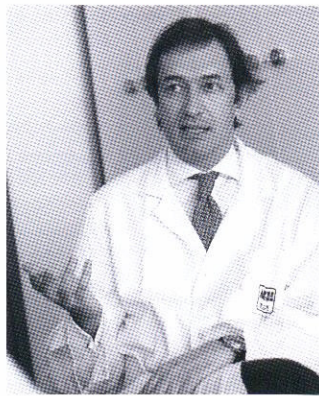
„Das Beste beider Welten“

Das TRAIL-Protein – seine Bedeutung bei Tumorerkrankungen

Mit der Entdeckung des Proteins TRAIL in der Pathogenese einzelner Krebserkrankungen scheint man dem Verständnis der Tumorentwicklung einen Schritt näher gekommen zu sein. TRAIL kann die Apoptose von Tumorzellen auslösen. Fehlt es, oder wird es inhibiert, so können sich maligne Zellen vermehren. Damit hat das Protein eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Krebs, wie z. B. Eierstock- und Prostatakrebs. Deren Tumorzellen entwickeln aber immer wieder Mechanismen, um der Wirkung von TRAIL zu entgehen. Da die Wirkweise des Proteins nicht bei jeder malignen Erkrankung gleich zu sein scheint, muss der Mechanismus entitätsspezifisch beobachtet werden. Die Arbeitsgruppe der Medizinischen Universität Wien unter Leitung von Univ.-Prof. Dr. Michael Krainer hat bei dieser Forschungsarbeit einen wesentlichen Beitrag geleistet und ist daher in internationalen Netzwerken beteiligt, um die notwendige breite Basis für die Forschung zu erreichen und nützen zu können. Im Zusammenhang von TRAIL mit dem Prostatakarzinom erhielt kürzlich die 26-jährige Mariam Anees, eine PhD-Studentin der Arbeitsgruppe Urologische Tumoren an der Medizinischen Universität Wien, den Austrian Life Science Award (ALSA). Die erst vor knapp zwei Jahren aus Islamabad, Pakistan, nach Wien gekommene PhD-Studentin fand Anhaltspunkte für genauere Prognosen und innovative Therapien bei fortgeschrittenem Prostatakrebs und publizierte ihre Ergebnisse kürzlich in „Cancer“. Stellenwert und Auswirkungen auf mögliche Therapiekonzepte von TRAIL erklärte Krainer im Gespräch.

Welche Patienten mit Prostatakarzinom sind mit der schlechtesten Prognose behaftet?

KRAINER: Der Gesamtkomplex der Krebserkrankungen ist relativ vielschichtig, immer abhängig davon, in welchem Stadium sie diagnostiziert werden. Beim Prostatakarzinom werden manche Patienten eher früh diagnostiziert, die sich aufgrund eines erhöhten PSA einer Prostatabiopsie unterziehen und die noch keine Metastasen ha-



Univ.-Prof. Dr. Michael Krainer
Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Abteilung für Onkologie, Medizinische Universität Wien

ben. Hier stellt sich die Frage, ob überhaupt operiert werden soll bzw. wie groß nach der Operation das Rückfallrisiko ist. Dies lässt sich aufgrund verschiedener Prognosefaktoren und Normogramme mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit bestimmen. Bei einem nicht so geringen Anteil der Patienten liegen bei der Diagnose aber schon Metastasen und zwar meistens bereits Knochenmetastasen vor. Diese sind mit der schlechtesten Prognose behaftet bzw. schon in einem anderen Stadium der Erkrankung.

Seit wann ist das Protein TRAIL und seine Rolle bekannt?

KRAINER: TRAIL steht für TNF related apoptosis inducing ligand und ist ein Protein, das aufgrund seiner Homologie zum Tumornekrosefaktor entdeckt wurde. TNF kennt man seit den 60er Jahren des 20. Jahrhunderts. Man dachte zunächst, dass dieses Protein von Tumorzellen produziert wird, bis sich zeigte, dass es stärker in der Umgebung von Tumorzellen exprimiert wird. Frühe Experimente aus den 60er Jahren versuchten durch Injektion von TNF in den Tumor eine Nekrose des Tumors zu bewirken. Als Medikament ist TNF jedoch lediglich für die isolierte Gefäßperfusion von Extremitäten zugelassen worden.

Die Ähnlichkeit mit TNF führte Ende der 90er Jahre zur Entdeckung von TRAIL, von dem man zu Beginn nur wusste, dass

es im Gegensatz zu TNF in der Tumorzelle Apoptose induziert, aber für normale Zellen des Körpers – ebenfalls anders als TNF – nicht toxisch wirkt. TRAIL wirkt also sehr selektiv auf Tumorzellen. Ausgehend von einem Projekt von Ende der 90er Jahre, bei dem wir die Lokalisation und Bedeutung eines Tumorsuppressorgens beim Ovarialkarzinom erforschten, begannen wir 2001/02 intensiv mit diesen Mechanismen zu beschäftigen. Eine Kartierung und Vermessung der Region eines bestimmten Abschnitts auf Chromosom 8 in immer größerer Auflösung zeigte uns mehrere interessante Gene, die offensichtlich bei der Entstehung des Ovarialkarzinoms eine Rolle spielen. Auch die Rezeptoren für TRAIL befinden sich genau an dieser chromosomalen Stelle. Das hat uns natürlich sehr fasziniert. Wir konnten erkennen, dass die Rezeptoren für TRAIL an der Oberfläche von Tumorzellen lokalisiert sind und verfolgten zunächst den Gedankengang: Bindet das TRAIL-Protein an dieser Stelle, führt dies zum Zelltod. Gehen nun aber die Gene für diese TRAIL-Rezeptoren verloren, spielt dies natürlich für das Tumorstadium eine sehr positive Rolle. Und genau so war's. 2005 konnten wir beim Ovarialkarzinom zum ersten Mal zeigen, dass sich die Tumorzellen gegen die Apoptoseinduktion von TRAIL schützen.

Wie versuchen die Krebszellen den Schutzmechanismus von TRAIL zu umgehen?

KRAINER: Das erfolgt auf verschiedene Arten. Dazu muss man das TRAIL-System ein bisschen verstehen: An der Zelloberfläche gibt es zwei funktionelle Rezeptoren – DR4 und DR5 –, die TRAIL außen binden und das „Todessignal“ in die Zelle weiterleiten. Darüberhinaus gibt es zwei sogenannte Decoy-Rezeptoren, die nur die äußere Bindung an der Zelloberfläche bewirken, aber dieses „Todessignal“ innen nicht setzen können. Wenn diese Decoy-Rezeptoren vermehrt exprimiert werden, können sie TRAIL abbinden, sodass es nicht mehr in der Lage ist, die funktionellen Rezeptoren zu erreichen. Damit wird auch die Apoptoseinduktion durch TRAIL

ausgeschaltet. Zusätzlich gibt es ein Protein – cFLIP –, das sich, wenn es überexprimiert ist, um diesen inneren Komplex anlagert und die Apoptoseinduktion durch TRAIL inhibiert. Faszinierend war zu erkennen, dass bei 90 Prozent der Patientinnen mit Ovarialkarzinom dieser Apoptose-Pathway auf irgendeine Weise gestört war. Entweder war einer der Rezeptoren z. B. durch Methylierung hinunter reguliert, oder cFLIP war überexprimiert. Dadurch erhielten wir einen sehr deutlichen Hinweis darauf, dass TRAIL eine entscheidende Rolle spielt. In molekularen Studien rekonstituierten wir die Funktion der TRAIL-Rezeptoren mit molekulargenetischen Mitteln und konnten zeigen, dass Zellen, die resistent auf TRAIL waren, durch diese Reaktivierung des Rezeptors wieder wirksam werden. Es handelt sich also auch um eine Deregulierung der Rezeptoren, nicht nur um eine Expression von TRAIL.

Was bedeutet das für die Therapie? Welchen Ansatzpunkt bieten die neuen Erkenntnisse für neue Therapien? In welchen Krankheitsstadien?

KRAINER: Die Aufklärung dieser Mechanismen ist einerseits interessant für das Verständnis der Entstehung von Krebserkrankungen. Es hat aber nicht nur diagnostisch eine Bedeutung, sondern auch für eine Intervention. Daher werden mittlerweile auf der Grundlage dieser Erkenntnisse Medikamente entwickelt. Das naheliegendste ist natürlich, dass man Medikamente entwickelt, die TRAIL zuführen. Da dieses Protein jedoch eine relativ kurze Halbwertszeit hat, ist es nicht ideal und der Weg geht deswegen stärker in die Richtung, agonistische Antikörper gegen DR4 und gegen DR5 zu entwickeln. Diese agonistischen Antikörper binden sehr spezifisch an die Rezeptoren und aktivieren sie ebenfalls. Am Anfang war man recht begeistert, weil die Phase I-Studien zur Toxizität großartig waren, im Gegensatz, wie gesagt, zu TNF, das schwere Toxizitäten bei den Patienten zur Folge hatte. Das haben weder TRAIL noch diese agonistischen Substanzen. Ein bisschen enttäuschend war jedoch die Wirksamkeit. Deswegen hat unsere Arbeit relativ viel Interesse geweckt, weil wir die Grundlagen lieferten, wie die Tumoren mit diesem TRAIL System fertig werden. Das natürlich vorkommende TRAIL wird hauptsächlich von den Immunzellen gebildet. Wenn die Tumorzellen gute Schutzmechanismen gegen das natürlich vorkommende TRAIL haben, hilft die Er-

höhung der TRAIL-Konzentration nur bis zu einem gewissen Grad oder wahrscheinlich nur bei einem Teil der Patienten. Wir haben mit einer chinesischen Gruppe im Zusammenhang mit dem Ovarialkarzinom einen agonistischen Antikörper entwickelt, der die Besonderheit aufweist, dass er an den einen der beiden funktionellen TRAIL-Rezeptoren DR5 bindet, aber an einer Stelle, die es ermöglicht, dass das natürlich vorkommende TRAIL auch noch bindet. Das ist die Besonderheit dieses Antikörpers. Einer meiner Mitarbeiter konnte zeigen, dass man für die Funktion dieses Antikörpers auch das natürlich vorkommende, Immunzellproduzierte TRAIL benötigt. Ein Test in Mäusen, in denen wir die Natural Killer Zellen, die hauptsächlich TRAIL produzieren, der Mäuse depletierte, ergab, dass der sonst sehr gut funktionierende Antikörper nicht funktioniert. Wir stecken im therapeutischen Feld ungefähr da: Es gibt Phase I und Phase II Studien mit TRAIL selbst und mit agonistischen Antikörpern. Klinische Studien sind von der Toxizität her in Ordnung, aber die Effizienz ist mit den schon länger bekannten Molekülen nicht so gut, dass die Firmen in die sehr aufwändigen Phase III Studien gehen. Als erstes sind diese Moleküle beim Kolonkarzinom, bei Sarkomen und beim Bronchuskarzinom ausgetestet worden.

TRAIL ist nicht nur für das Prostatakarzinom wichtig, sondern auch auf andere Entitäten, z. B. Ovarialkarzinom, wie Ihre eigenen Studien gezeigt haben – welche andere Tumorerkrankungen werden noch vermutet oder weiß man bereits?

KRAINER: Der Mechanismus tritt bei allen onkologischen Erkrankungen auf. Aber bisher wurde relativ wenig präklinische Forschung vor allem über Resistenzmechanismen gemacht. Hier fällt unsere Forschung beim Eierstockkrebs hinein. Unsere langjährige Arbeit am Ovarialkarzinom hat dazu geführt, dass viele Gruppen mit uns in Kontakt getreten sind und uns klinisches Material zur Verfügung gestellt haben, wie auch beim Prostatakarzinom. Da konnte man unsere Resistenzmechanismen in relativ großem Stil in einer anderen Tumorart feststellen. Sehr interessant war, dass wir sehr schnell erkannt haben, dass die Resistenzmechanismen beim Ovarialkarzinom und beim Prostatakarzinom unterschiedlich sind. Während es beim Ovarialkarzinom häufiger zu einer Hinunterregulierung der Rezeptoren kommt, kommt es beim Prostatakarzinom eher zu einer Überexpression

von cFLIP, dem Inhibitorprotein. Das war das erste für uns interessante Ergebnis, weil es natürlich auch für die therapeutische Anwendung Relevanz hat. Denn es gibt natürlich auch den Ansatz, nicht den Rezeptor zu stimulieren, sondern das inhibitorische Protein durch verschiedene Mechanismen hinunterzuregulieren. Die zweite Beobachtung bezieht sich auf die Prognose des Patienten: Je mehr natürliches, von den Immunzellen produziertes TRAIL im Tumor micro environment vorhanden ist, desto besser ist die Prognose dieser Patienten. Für mich ist besonders spannend, dass wir nun von der unspezifischen Bedeutung des Immunsystems für die Krebserkrankung auf die tumorrelevante Aktivität des Immunsystems eingehen können. Da das Vorhandensein von TRAIL im Tumor micro environment so eine hohe prognostische Bedeutung hat, hat man hier wirklich einen Spiegel für das Prostatakarzinom relevante Immunsystems. Das macht die Sache natürlich aufregend.

Die Forschungen zeigen ein sehr differenziertes Bild, wie welche Krankheitsmechanismen bei einzelnen Patienten wirken – wie wirkt sich das auf die Therapie aus? Wie individuell muss die Diagnose gestellt werden – und ist das überhaupt möglich – um die genau passende Therapie zu wählen?

KRAINER: Die Aufklärung der Mechanismen ist zunächst wichtig für die Diagnose und je besser man das System versteht, desto besser kann man die Tools, die es jetzt schon gibt – TRAIL-Antikörper, cFlip Downregulierung – einsetzen. Das ist offensichtlich, wie wir beim Eierstockkrebs und beim Prostatakarzinom zeigen konnten, von Tumorerkrankung zu Tumorerkrankung verschieden, und natürlich auch individuell im Patienten verschieden.

Aber die Umsetzung in den Klinikalltag ist natürlich nicht unmittelbar gegeben. Wie immer in der Onkologie, wird man die neuen Therapieansätze zuerst in der fortgeschrittenen Erkrankung anwenden und sich dann langsam in frühere Krankheitsstadien bewegen. Für mich faszinierend ist, dass es eigentlich eine Immuntherapie ist, aber eine mechanistisch total nachvollziehbare. Das vereint für mich das Beste beider Welten. ■

SpringerMedizin.at



Weitere Informationen unter:
www.SpringerMedizin.at