Anti-angiogenetische Hemmung des primären und metastatischen Tumorwachstums – ein unerwartetes Wirkprofil des neuen immunsuppressiven Makrolid-Antibiotikums Rapamycin

Die Behandlung solider Tumore ist schwierig, was besonders für die malignen ZNS-Neoplasien zutrifft. Deshalb ist das Interesse gross an neuen therapeutischen Stoffklassen, die auf biologischen Wirkprinzipien beruhen. In den letzten Jahren haben anti-angiogenetische Ansätze grosse Aufmerksamkeit auf sich gezogen, bei welchen nicht primär die Tumorzelle angesteuert wird, sondern deren Nährstoffversorgung attackiert wird, die von neugebildeten pathologischen Gefässen abhängt. Gelingt es, die Neoangiogenese selektiv auszuschalten, wird auch die Tumorzellproliferation gebremst. Eine Arbeit der chirurgischen Forschungsgruppe von Markus Guba und Edward Geissler aus Regensburg hat kürzlich gezeigt, dass das neue immunsuppressive Medikament Rapamycin im Tumortiermodell die etwa fünf Tage nach Inokulation einsetzende Gefässeinsprossung eindrücklich blockiert. Der Medikamenteneffekt scheint vom «vascular endothelial growth factor» (VEGF) abhängig zu sein, dessen Produktion in den Tumorzellen durch Rapamycin blockiert wird. Es überrascht nun nicht weiter, dass die Endothelzellen, die ja primär auf VEGF reagieren, in ihrem Wachstum wesentlich stärker gehemmt wurden als die eigentlichen Tumorzellen, und zwar im niedrig-nanomolaren Bereich. Rapamycin hemmt also die VEGF-abhängige Proliferation und Ausbildung von primären tubulären Endothelstrukturen und bremst so sekundär das Tumorwachstum. In weiterführenden orthotopen Modellen konnten die Regensburger auch zeigen, dass die Anzahl neugebildeter Gefässe bei den behandelten Tieren wesentlich geringer ist und dass es nach wenigen Wochen zu ausgedehnten Tumornekrosen kommt. Die Tumore wurden gewissermassen von der für das schnelle Wachstum unerlässlichen Nährstoffversorgung durch das Medikament abgeschnitten. Rapamycin hemmt mTOR (mammalian target of rapamycin), ein zelluläres Protein, welches basale zelluläre Prozesse in Abhängigkeit von bestimmten Nährstoffen steuert und speziell regulierend in den Zuckerstoffwechsel und in die Proteintranslation eingreift. Rapamycin dürfte als Immunsuppressivum das Tumorrisiko vermindern und nicht erhöhen, ganz im Gegensatz zu Cyclosporin oder Azathioprin. Das onkologische Wirkprofil dieses «Naturheilmittels» von den Osterinseln muss nun beim Menschen getestet werden.

Guba M, et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. Nature Medicine 2002;8:128–35.
http://www.nature.com

Adrian Merlo, Basel