

Schizophrenie-Medikament bremst Bauchspeicheldrüsenkrebs

Wissenschaftler aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum fanden heraus, dass ein Rezeptor für den Neurotransmitter Dopamin Wachstum und Ausbreitung des gefährlichen Bauchspeicheldrüsenkrebs fördert. Medikamente gegen Schizophrenie, die die Funktion dieses Rezeptors blockieren, verlangsamen in Mäusen das Tumorstadium und bremsten die Metastasierung.

Krebs der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) ist eine extrem aggressive Erkrankung: Fast ebenso viele Menschen, wie jedes Jahr an diesem Tumor erkranken, versterben auch daran. Betroffen sind in Deutschland jährlich 9100 Männer und 9500 Frauen (Prognose für 2016, Robert Koch Institut). Während bei den meisten anderen Krebsarten Fortschritte in der Vorbeugung, Früherkennung und Therapie die Sterblichkeitsraten senken konnten, steigen sie bei Bauchspeicheldrüsenkrebs kontinuierlich an.

„Die Tumoren verursachen lange Zeit keine Symptome und werden deshalb erst spät entdeckt. Dazu kommt eine aggressive Tumorbiologie, d.h. der Krebs streut schon sehr früh Metastasen. Und zu allem Überfluss entwickelt Pankreaskrebs sehr schnell Resistenzen gegen vorhandene Chemotherapeutika“, sagt Jörg Hoheisel vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ).

Dringend gesucht werden daher neue molekulare Angriffspunkte, über die sich Bauchspeicheldrüsenkrebs bekämpfen lässt. Dazu unternahm Hoheisel und seine Kollegen aus Heidelberg, Tübingen, Liverpool, Verona, Toronto und Montreal an insgesamt 195 Fällen von Pankreaskrebs eine großangelegte Analyse der Genaktivität. „Dabei haben wir uns unter den annähernd 3000 Genen, deren Aktivität in den Krebszellen gesteigert oder gedrosselt war, besonders auf solche Erbanlagen konzentriert, die bei mehreren krebsrelevanten Signalwegen zugleich eine Rolle spielen“, erklärt Yasser Riazalhosseini von der McGill Universität in Toronto, der gemeinsam mit Hoheisel die Studie geleitet hat.

Mit dieser Taktik kamen sie auf die Spur des Dopamin-Rezeptors D2 (DRD2). Das DRD2-Gen war in Krebszellen deutlich aktiver als im gesunden Pankreas, vom DRD2-Rezeptorprotein enthielten die Krebszellen sogar das Vierfache der normalen Menge.

Dopamin-Rezeptor-Blockade hemmt Krebswachstum

Im Gehirn vermittelt der Dopamin-Rezeptor die Wirkung des wichtigen Neurotransmitters Dopamin, der Motivation und Antrieb steigert. Wie kann ein Rezeptorprotein, das Medizinern hauptsächlich im Zusammenhang mit Schizophrenie und Psychosen bekannt ist, die bösartigen Eigenschaften von Krebszellen beeinflussen? Das prüften die Forscher an Pankreaskrebs-Zelllinien, in denen sie das DRD2-Gen ausgeschaltet hatten: Tatsächlich wuchsen diese Zellen langsamer und bildeten, auf Mäuse übertragen, kleinere Tumoren aus.

Als Schlüsselmolekül bei vielen psychotischen Erkrankungen ist DRD2 die Zielstruktur zahlreicher Psychopharmaka. Medikamente, die die DRD2-Funktion blockieren („Dopamin-Antagonisten“) stehen seit den 1950er Jahren zur Verfügung. Dazu zählt etwa das Medikament Pimozide: Mit dieser Substanz konnten die Forscher um Hoheisel tatsächlich das Wachstum von Pankreaskrebs-Zelllinien verlangsamen und ihre Beweglichkeit wesentlich einschränken.

Die Forscher übertrugen menschliche Pankreaskrebszellen auf Mäuse und ließen sie zu Tumoren heranwachsen. Nach Behandlung der Tiere mit einem anderen Dopamin-Antagonisten – Haloperidol, einem häufig gegen Schizophrenie verschriebenen Medikament – entwickelten sich kleinere Tumoren und vor allem weniger Metastasen als in den unbehandelten Tieren.

„Wir wissen derzeit noch nicht, ob Haloperidol oder die verwandten Medikamente bei Bauchspeicheldrüsenkrebs-Patienten die gleiche Wirkung haben wie bei Tumorzellen in Kultur oder in Mäusen“, sagt Jörg Hoheisel. Interessant sei in diesem Zusammenhang die Beobachtung, dass Schizophrenie-Patienten, die oft langfristig mit Dopamin-Antagonisten behandelt werden, insgesamt eine niedrigere Rate an soliden Tumoren haben als die Allgemeinbevölkerung. Möglicherweise ist der krebshemmende Effekt also nicht auf die Bauchspeicheldrüse beschränkt.

Die DKFZ-Forscher wollen nun möglichst rasch prüfen, ob die Medikamente aus der Gruppe der Dopamin-Antagonisten bei Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen. Sie kooperieren dazu, wie auch bei den bisherigen Studien, eng mit Markus W. Büchler vom Universitätsklinikum Heidelberg, um in möglichst naher Zukunft erste Bauchspeicheldrüsenkrebs-Patienten zu behandeln. „Wir haben großes Glück, dass wir auf bereits zugelassene Medikamente gestoßen sind – das sollte die erforderlichen, aufwändigen Sicherheitsprüfungen vereinfachen“, so Hoheisel.

Dopamin-Rezeptor schützt Krebszellen vor biochemischem Stress

Die DKFZ-Forscher wollten darüber hinaus auch auf molekularer Ebene verstehen, wie der Dopamin-Rezeptor das Krebswachstum antreibt. Normalerweise verhindert DRD2 über ein wichtiges intrazelluläres Signalmolekül („cAMP“), dass Zellen in biochemischen Stress geraten. Nach DRD2-Blockade sind insbesondere die sich schnell teilenden Krebszellen diesem Stresszustand ausgesetzt, was den Zellteilungszyklus unterbricht und zum Zelltod Apoptose führt.

Bereits bei chronischer Pankreasentzündung, die als Vorläufer von Bauchspeicheldrüsenkrebs gilt, fanden die Forscher überaktivierte DRD2-Gene. Andere Autoren haben auch in Krebsstammzellen erhöhte Aktivität des DRD2-Gens beschrieben. Daher gehen Hoheisel und Kollegen davon aus, dass es bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Krebsentstehung zu dieser Veränderung kommt.

Pouria Jandaghi, Hamed S. Najafabadi, Andrea S. Bauer, Andreas I. Papadakis, Matteo Fassan, Anita Hall, Anie Monast, Magnus von Knebel Doeberitz, John P. Neoptolemos, Eithne Costello, William Greenhalf, Aldo Scarpa, Bence Sipos, Daniel Auld, Mark Lathrop, Morag Park, Markus W. Büchler, Oliver Strobel, Thilo Hackert, Nathalia A. Giese, George Zogopoulos, Veena Sangwan, Sidong Huang, Yasser Riazalhosseini, Jörg D. Hoheisel: Expression of DRD2 is Increased in Human Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and DRD2 Inhibitors Slow Tumor Growth in Mice. *Gastroenterology* 2016, DOI10.1053/j.gastro.2016.08.040

Ein Bild zur Pressemitteilung finden Sie hier:

<http://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2016/bilder/panc-si2-alfa-ph3-2.jpg>

Bildunterschrift: Bauchspeicheldrüsenkrebszelle: Der Zellkern (blau) und das Zytoskelett (rot) sind mit Fluoreszenzfarbstoffen markiert.

© Quelle: Dr. Nathalia Giese, Chirurgische Universitätsklinik Heidelberg.

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist mit mehr als 3.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland. Über 1000 Wissenschaftlerinnen und

Wissenschaftler erforschen im DKFZ, wie Krebs entsteht, erfassen Krebsrisikofaktoren und suchen nach neuen Strategien, die verhindern, dass Menschen an Krebs erkranken. Sie entwickeln neue Methoden, mit denen Tumoren präziser diagnostiziert und Krebspatienten erfolgreicher behandelt werden können. Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Krebsinformationsdienstes (KID) klären Betroffene, interessierte Bürger und Fachkreise über die Volkskrankheit Krebs auf. Gemeinsam mit dem Universitätsklinikum Heidelberg hat das DKFZ das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg eingerichtet, in dem vielversprechende Ansätze aus der Krebsforschung in die Klinik übertragen werden. Im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), einem der sechs Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung, unterhält das DKFZ Translationszentren an sieben universitären Partnerstandorten. Die Verbindung von exzellenter Hochschulmedizin mit der hochkarätigen Forschung eines Helmholtz-Zentrums ist ein wichtiger Beitrag, um die Chancen von Krebspatienten zu verbessern. Das DKFZ wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft deutscher Forschungszentren.

Ansprechpartner für die Presse:

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Dr. Stefanie Seltmann
Leiterin Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg
Tel.: +49 6221 42-2854
Fax: +49 6221 42-2968
E-Mail: S.Seltmann@dkfz.de

Dr. Sibylle Kohlstädt
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg
Tel: +49 6221 42 2843
Fax: +49 6221 42 2968
E-Mail: S.Kohlstaedt@dkfz.de

www.dkfz.de