www.bmg.bund.de/themen/praevention/nationaler-krebsplan/was-haben-wir-bisher-erreicht/querschnittsthe-ma-risiko-adaptierte-krebsfrueherkennung.html

6. Vogelmeier C et al (2011) Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Röntgengesellschaft zur Lungenkrebsfrüherkennung mit Niedrigdosis-CT (2011) *Pneumologie* 65:5–6. <http://www.pneumologie.de/fileadmin/pneumologie/downloads/Empfehlungen/s-0030-1256112.pdf?cntmark>

schaft zur Lungenkrebsfrüherkennung mit Niedrigdosis-CT (2011) *Pneumologie* 65:5–6. <http://www.pneumologie.de/fileadmin/pneumologie/downloads/Empfehlungen/s-0030-1256112.pdf?cntmark>

„Karotte des Todes“ zur Krebstherapie?

Hintergrund

Die „Killerkarotte“, botanisch *Thapsia garganica*, ist eine ursprünglich in Nordafrika, Gebieten der Türkei und auf dem Balkan beheimatete, heute aber in vielen Mittelmeerländern vorkommende Staude, deren Wurzel in der Form einer Karotte ähnelt. Die Giftigkeit der Pflanze war schon bei den alten Griechen bekannt: Bereits das Fressen weniger Blätter tötete Weidetiere – daher der Name –, und Kontakt führt zu Hautirritationen. Das Haupttoxin Thapsigargin lässt sich v. a. aus den Samen und der Wurzel der Pflanze gewinnen. Seine Wirkung beruht auf einer Hemmung der für alle Zellen überlebenswichtigen Kalziumpumpe in der Membran des sarkoplasmatischen und endoplasmatischen Retikulums (ER; „sarco/ endoplasmic reticulum calcium ATPase“, SERCA), die einen Gradienten der Kalziumkonzentration zwischen ER und Zytosol aufrechterhält [1, 2]. Deshalb wird Thapsigargin auch als SERCA-Hemmer bezeichnet. Die Folge ist die Aufhebung des Kalziumkonzentrationsgefälles zwischen Zytosol und ER, was die Zelle in die Apoptose führt. Um diesen Effekt für die Krebstherapie nutzbar zu machen und eine systemische Anwendung zu ermöglichen, mussten Modifikationen des Moleküls entwickelt werden, die sicherstellen, dass das für alle Säugetierzellen hochgiftige Thapsigargin erst am Zielort in die aktive Form umgewandelt werden: das Prodrug-Konzept.

Ein solcher Ansatz bedient sich des prostataspezifischen Membranantigens (PSMA). Dieses Protein, eine Carboxypeptidase, ist auf Zellen insbesondere fortgeschrittener Prostatakarzinome – aber auch in normalem Prostataepithel – und generell in Endothelzellen der Neovaskulatur zahlreicher solider Tumoren exprimiert, abgesehen von Prostatazellen aber nicht in normalen Geweben oder Endothelien [3]. Eine an Thapsigargin angehängte Peptidkette inaktiviert das Toxin und wird erst im Tumorgewebe durch PSMA wieder abgespalten. Dann kann der aktivierte Giftstoff dort in Zellen eindringen und sie durch die Kalziumpumpenhemmung abtöten [2]. Die entsprechende Prodrug, G202 bzw. Mipsagargin, wurde von dänischen und U.S.-amerikanischen Wissenschaftlern im Rahmen einer Kollaboration entwickelt. Die Herstellung und klinische Prüfung – bisher v. a. bei hepatozellulären Karzinomen erfolgt durch das in San Antonio, Texas, ansässige Biotechnologieunternehmen GenSpera Inc. [4].

Neues selektives Therapieprinzip in der Überprüfung

Mipsagargin ist der erste Vertreter eines neuen Wirkprinzips, das auf einer gezielten, selektiven SERCA-Hemmung beruht. In der klinischen Phase-I-Prüfung erwies sich die Substanz als sicher und verträglich. Da es bei Patienten mit fortgeschrittenen, vorbehandelten hepatozellulären Karzinomen zu anhaltenden Krankheitsstabilisierungen kam [5], wurde die Studie bei dieser Indikation mit i.v.-Gabe von Mipsagargin an 3 Tagen alle 4 Wochen in der Phase II fortgeführt. Erste Ergebnisse wurden im Januar 2015

auf dem ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium vorgestellt: Zwar kam es bei den vorbehandelten Patienten nicht zu objektiven Remissionen, aber in über 70% der Fälle zu einem Progressionsstopp [6]. Phase-II-Studien beim Prostatakarzinom und beim Nierenzellkarzinom sind in den USA in Planung. In Deutschland wird Mipsagargin bisher nicht getestet.

Literatur

1. Andersen TB et al (2015) Thapsigargin – from *Thapsia* L. to mipsagargin. *Molecules* 20(4):6113–6127
2. Doan NT et al (2015) Targeting thapsigargin towards tumors. *Steroids* 97:2–7
3. Denmeade SR et al (2012) Engineering a prostate-specific membrane antigen-activated tumor endothelial cell prodrug for cancer therapy. *Sci Transl Med* 4(140):140ra86
4. GenSpera Inc. <http://www.genspera.com/product-pipeline>
5. Mahalingam D et al (2013) A first-in-human phase 1 clinical study of G-202, a thapsigargin-based Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) activated prodrug, in patients with advanced solid tumors. *Mol Cancer Ther* 12(11 Suppl):Abstract B244
6. Mahalingam D et al (2015) Clinical activity and correlative DCE-MRI imaging of G-202, a thapsigargin-based prostate-specific membrane antigen-activated prodrug, in progressive hepatocellular cancer. *J Clin Oncol* 33(Suppl 3; abstr 301)

Der Krebsinformationsdienst bietet Informationen zu allen krebsbezogenen Fragestellungen – aktuell, individuell, evidenzbasiert und unabhängig, für die allgemeine Öffentlichkeit und für Fachkreise.

Informationsangebote für Fachkreise

Telefon: 0800-430 40 50, täglich 8-20 Uhr

E-Mail Service: Krebsinformationsdienst.med@dkfz.de

- Individuelle recherchierte Informationen auf der Basis der besten verfügbaren Evidenz
- Ausführliche Informationen zu mehr als 150 unkonventionellen Diagnose- und Behandlungsverfahren
- Umfassende Datenbank mit Adressen von Krebsberatungsstellen, niedergelassenen Psychoonkologen und weiteren Unterstützungsangeboten

Korrespondenzadresse

A. Gaisser

Krebsinformationsdienst,
Deutsches Krebsforschungszentrum
andrea.gaisser@dkfz-heidelberg.de