

– Kommentar von **Henrike Marnau, Lea Spory und Jürgen Dunst, Kiel**

„Drugging the undruggable“ – Vorsicht vor allzu großer Euphorie“

Dass es diese Phase-I-Studie in das renommierte New England Journal of Medicine geschafft hat, ist ungewöhnlich und überraschend, und man kann über mögliche Hintergründe sicher viel spekulieren. Dass die Herausgeber der Zeitschrift diese Arbeit akzeptiert haben, zeigt aber auch, welche Hoffnungen und Erwartungen mit molekularer Präzisionsmedizin verbunden werden. Die Arbeit wurde mit einem Editorial im selben Heft der Zeitschrift gewürdigt, in der die Kommentatoren hervorheben, dass diese Studie Hoffnung weckt, zukünftig auch die bisher als schwierig eingestuften Mutationen zielgerichtet behandeln zu können; der Titel des Editorials („KRAS is indeed druggable“) zeigt die Euphorie einiger Forscher [4].

Die Aussagekraft einer solchen Phase-I-Studie ist natürlich sehr limitiert. Die Einschätzung des Teams um David S. Hong zum Therapieansprechen muss man sicherlich aufgrund der Selektionskriterien für Phase-I-Studien und des daraus resultierenden typischen Bias kritisch hinterfragen. Ferner wurden keine eindrucksvollen Remissionen erreicht, sondern eher ein Stillstand der Erkrankung. Das muss nicht schlecht sein, aber eine zu große Euphorie ist vermutlich auch nicht angebracht.

Geschichte entitätenunabhängiger zielgerichteter Tumorwirkstoffe geht weiter

2019 wurde mit Larotrectinib das erste „tumoragnostische“ Medikament zugelassen, mit dem sich unabhängig von der Histologie eine molekulare Alteration angreifen lässt. Nebenbei: die Bezeichnung „tumoragnostisch“ halten wir für unglücklich gewählt, denn das Medikament soll ja den Tumor erkennen und ignoriert lediglich die Histologie.

Mit Sotorasib steht ein weiteres Medikament für ein molekulares Target unabhängig von der Histologie zur Verfügung. Viele Hoffnungen lasten auf diesem Medikament, und so hat auch die amerikanische Zulassungsbehörde FDA im Dezember 2020 ein Zulassungsverfahren als „breakthrough therapy“ gewährt [5]; dies sollte jedoch auch mit Vorsicht betrachtet werden, um keine falschen Hoffnungen zu wecken. Weitere und bessere Daten sind sicher nötig, und der Hersteller Amgen hat angekündigt, dass Ergebnisse einer einarmigen Phase-II-Studie und einer Phase-III-Studie bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) folgen werden.

Auch die Entwicklung weiterer Medikamente sollte nicht außer Acht gelassen werden. Amgens Sotorasib ist keinesfalls der einzige Kandidat in der Pipeline. Mittlerweile gibt es wei-

tere Substanzen, die sich in der präklinischen Phase bewährt haben. So wird beispielsweise ein von Boehringer Ingelheim entwickelter Pan-KRAS-Inhibitor bereits in klinischen Studien geprüft und könnte eine langersehnte Therapieoption für Pankreaskarzinome darstellen [6].

Literatur

1. Cox AD et al. Nat Rev Drug Discov. 2014;13(11):828-51
2. Canon J et al. Nature. 2019;575(7781):217-23
3. Hong DS et al. N Engl J Med. 2020 Sep 24;383(13):1207-17
4. LoRusso PM Sebolt-Leopold JS. N Engl J Med. 2020;383(13):1277-8
5. <https://adisinsight.springer.com/drugs/800052645> abgerufen am 16. März 2021
6. <https://adisinsight.springer.com/drugs/800056155> abgerufen am 16. März 2021



cand. med. Henrike Marnau

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel



cand med. Lea Spory

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel



Prof. Dr. Jürgen Dunst

Klinik für Strahlentherapie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Kiel
juergen.dunst@uksh.de

infobox

Alle Wege führen nach RAS

Trotz Übertreibung enthält die Überschrift ein Fünkchen Wahrheit: Denn zum einen sind RAS-Gene (namentlich KRAS, HRAS und NRAS) für viele Tumoren relevant; etliche in der Onkologie bedeutsame zelluläre Signale wie EGFR, HER2, MAPK, MEK, PI3K oder BRAF laufen über oder kreuzen den RAS-Signalweg.

Zum anderen sind drei recht unterschiedliche Forschungswege in der Erkenntnis gemündet, dass RAS-Sequenzen beim Menschen wichtige Protoonkogene repräsentieren [Cox AD, Der CD. Small GTPases. 2010;1(1):2-27]: (1) Retrovirus(RV)-Forschung: 1964 bzw. 1967 werden RV beschrieben, die bei Ratten Sarkome her-

vorrufen können („*rat*sarcoma“, RAS). Später wird klar, dass innerhalb der RV Gene, die ursprünglich vom Wirt selber stammen, die Tumorauslöser sind. (2) Transfektionsstudien: In den frühen 1980er Jahren zeigt sich im sog. NIH/3T3-Zellassay, dass Zellen maligne transformieren, wenn man Tumor-DNA in sie einschleust. Als Auslöser dieser Transformationen werden später die bereits aus den RV bekannten RAS-Sequenzen identifiziert. Nachfolgende (3) DNA-Sequenzierungen decken mutierte RAS-Gene auch in menschlichem Tumorgewebe (aber nicht in sano) auf; RAS' Rolle für die Humanonkologie gilt fortan als gesichert. **Moritz Borchers**