

- ▶ Neue Tumorthérapien blockieren den RAS-RAF-MEK-ERK-Signalweg und versprechen eine signifikante **Verbesserung der Prognose** für zahlreiche Patienten.
- ▶ Eine Monotherapie mit BRAF-Inhibitoren führt sehr rasch zu **Resistenzentwicklung**, was den therapeutischen Wert dieser Therapie meist zeitlich limitiert.
- ▶ Durch **kombinierte Therapien** mit BRAF- und den neu auf dem Markt befindlichen MEK-Inhibitoren lässt sich der Signalweg weitaus effizienter und nachhaltiger blockieren. Erste Daten sind äußerst vielversprechend, allerdings stehen Langzeitergebnisse noch aus.



## Der RAS-RAF-MEK-ERK-Signalweg

Das Verständnis um die Funktion intrazellulärer Signalwege in normalen und malignen Zellen hat in den letzten Jahren dramatisch zugenommen. Mit Hilfe dieses Wissen konnten Wirkstoffe entwickelt werden, die mit intrazellulären Signalwegen interagieren (targeted therapy). Solche Therapeutika ermöglichen zum ersten Mal eine personalisierte Tumorthérapie, weil damit auf individuelle Tumorerogenitäten (genetisch, funktionell, proteombasiert) Rücksicht genommen werden kann.

Jede Zelle benötigt für die Vermittlung und Verarbeitung von Informationen, die an der Zellaußenseite (Zellmembran) eintreffen, ein intrazelluläres Signalsystem. Da die Informationen sehr unterschiedlich sein können und ganz verschiedene Reaktionen der Zielzelle erfordern (z. B. Förderung des Zellwachstums, Proliferation, Veränderung der Zellmobilität und -motilität) gibt es mehrere solcher Signalsysteme, die üblicherweise über zellmembranegebundene Proteine die extrazellulären Signale übersetzen. Der RAS-RAF-MEK-ERK-Signalweg ist einer der zentralen Signalwege und aus diesem Grund auch am besten untersucht. Klassischerweise durch Signale am EGFR (epidermal growth factor receptor), einer Rezeptortyrosinkinase (RTK), in normalen Zellen aktiviert, führt eine Aktivierung dieses Signalwegs zu Zellproliferation, Migration und Hemmung des kontrollierten Zelltodes (Antiaoptose). In humanen Tumoren ist dieser Signalweg von außerordentlicher Bedeutung, da über die konstitutive Aktivierung

von RTK wachstumsfördernde Effekte auf die Tumorzellen ausgeübt werden (wie schon zum Beispiel beim Mammakarzinom lange bekannt ist). Darüber hinaus finden sich in etwa 30 % aller humanen Tumoren aktivierende Mutationen in RAS-Proteinen, die zu konstitutiver und rezeptorunabhängiger Aktivierung nachgeschalteter RAF-Proteine führen. Zusätzlich wirkt mutiertes RAS auch als potentes Onkogen, wodurch die Tumprogression weiter vorangetrieben wird. Am häufigsten finden sich RAS-Mutationen in Pankreaskarzinomen (90 %), kolorektalen Karzinomen (40 %), nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen (NS-CLC, 30 %), Blasenkarzinomen (30 %) und Melanomen (25 %). Mutationen im BRAF-Gen kommen in etwa 6 % aller

Malignomen vor, sehr häufig sind solche Mutationen in einigen Tumorarten wie Melanomen (50 %), papillären Schilddrüsenkarzinomen (40 %), serösen Ovarialkarzinomen (30 %) und Kolonkarzinomen (10 %). Auch BRAF-Mutationen führen zumeist zu einer überschießenden Aktivität des gesamten Signalwegs durch Aktivierung der nachgeschalteten Kinasen MEK-1/-2 und ERK-1/-2.

**Punktmutation in Exon 13** Interessanterweise handelt es sich bei den Mutationen im BRAF-Gen in nahezu 90 % um eine einzige aktivierende Punktmutation in Exon 13 (V600E-Mutation: Austausch von Valin zu Glutaminsäure). Diese Tatsache macht das mutierte Protein zu einem attraktiven therapeutischen An-

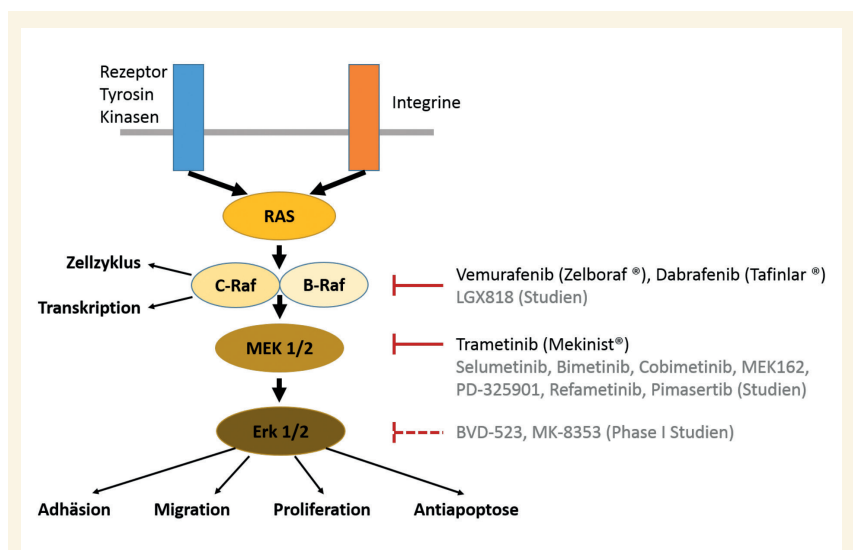


Abb.: Der RAS-RAF-MEK-ERK-Signalweg und therapeutisch einsetzbare Inhibitoren



griffspunkt und im Jahre 2011 wurde der erste selektive Inhibitor dieses mutierten BRAF-Proteins, Vemurafenib, durch die amerikanische FDA unter dem Namen Zelboraf® für die Therapie des metastasierten Melanoms und des papillären Schilddrüsenkarzinoms zugelassen. Dieser Inhibitor gehört in die neue Gruppe der zielgerichteten Tumortheraeutika (targeted therapeutics), da er nur in einer Subpopulation von Erkrankten angewendet werden kann (diese Subpopulationen sind durch bestimmte, genau definierte genetische Veränderung definiert). 2013 erfolgte die Zulassung des zweiten BRAF-Inhibitors, Dabrafenib (Tafinlar®), welcher die Einjahresüberlebensraten von Patienten mit metastasierten Melanomen auf bis zu 70 % erhöhte (im Vergleich zu Dacarbazin-behandelten Patienten mit 46 % und mit Vemurafenib-behandelten Patienten mit 56 % Einjahresüberlebensraten).

**Resistenzentwicklung:** Ein bereits frühzeitig beobachtetes Problem einer BRAF-Inhibitor-Monotherapie ist die rasche Resistenzentwicklung, die bereits nach einigen Wochen das anfangs dramatische klinische Ansprechen wieder umkehren kann. Resistenzen auf diese Therapie bestehen entweder bereits zu Therapiebeginn oder entwickeln sich im Laufe der Therapie, in den meisten Fällen handelt es sich auch hier um zusätzlich vorhandene oder erworbene Mutationen. Solche Mutationen reaktivieren üblicherweise den therapeutisch blockierten Signalweg. Die bei diesen Resistenzentwicklungen am häufigsten vorkommenden Mutationen im NRAS-Gen zum Beispiel führen zu einer Aktivierung von ERK durch CRAF.

Da der RAS-RAF-MEK-ERK-Signalweg aus mehreren hintereinandergeschalteten und voneinander abhängigen Proteinen besteht, bestand schon länger das Bestreben, Inhibitoren auch für andere Mitglieder dieses Signalwegs zu entwickeln. Die am häufigsten mutierten Proteine des Signalwegs (siehe oben) sind jene der RAS-Familie (je nach Zellart werden HRAS, KRAS oder NRAS exprimiert). Obwohl die Suche nach RAS-Inhibitoren schon vor etwa 30 Jahren be-

gonnen wurde, galt RAS lange Zeit als „undruggable“, da bis heute kein therapeutisch wirksamer Inhibitor entwickelt werden konnte. Jüngste Daten geben jedoch Anlass zur Hoffnung, einerseits konnten neue Bindungsstellen für potenzielle Inhibitoren in RAS-Molekülen identifiziert werden, andererseits konnte gezeigt werden, dass Eingriffe in die posttranslationelle Modifikation des Moleküls (Veränderungen, die für ein funktionelles Protein neben der Aminosäuresequenz erforderlich sind) einen eventuell erfolversprechenden aktivitätsmindernden Ansatz darstellen. Diese Arbeiten sind jedoch noch im Bereich der Grundlagenforschung angesiedelt, im günstigsten Fall wird es noch mehrere Jahre dauern, einen funktionellen RAS-Inhibitor zu identifizieren.

**MEK-Inhibitoren:** Distal der RAS-RAF-Achse jedoch hat sich in den letzten Jahren deutlich mehr getan. Die neu entwickelten MEK-Inhibitoren, von denen der erste bereits durch die FDA 2014 zugelassen worden ist (Trametinib/Mekinist®) haben das Spektrum der Zielproteine im RAS-RAF-MEK-ERK-Signalweg signifikant erweitert. Die Tatsache, dass eine BRAF-Blockade unter bestimmten Umständen zu einer reflektorischen Reaktivierung des blockierten Signalwegs führt, macht eine weitere Hemmung an anderer Stelle notwendig. Hier scheinen die neuen MEK-Inhibitoren anzusetzen. Allerdings hat sich bereits bei der Zulassung von Trametinib gezeigt, dass MEK-Inhibitoren ein sehr enges therapeutisches Spektrum als Monotherapeutika besitzen. Die größte Wirksamkeit findet sich bei Tumoren mit gleichzeitigen BRAF- und NRAS-Mutationen, wie zum Beispiel bei einer Subgruppe kutaner Melanome.

Beeindruckende Studienergebnisse mit MEK-Inhibitoren wurden jedoch Mitte 2014 veröffentlicht, in denen Patienten mit BRAF-Inhibitor-Therapie gegen Patienten mit einer Kombinationstherapie aus BRAF-Inhibitor und MEK-Inhibitor verglichen wurden (COMBI-v-Trial: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib). Hier zeigte sich eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls von 7,3 Mo-

naten (Vemurafenib mono) auf 11,4 Monate in der Kombinationsgruppe (Dabrafenib + Trametinib). Ähnliche Daten wurden auch wenig später in der coB-RIM-Studie veröffentlicht (Vemurafenib + Cometinib vs. Vemurafenib; 9,9 Monate vs. 6,2 Monate). Das Einjahresüberleben von Patienten mit metastasierten Melanomen wurde in der Dabrafenib+Trametinib-Gruppe mit bis zu 80 % angegeben.

**Ausblick:** 2015 wird in Hinblick auf Therapeutika, die den RAS/RAF/MEK/ERK-Signalweg blockieren, ebenfalls wieder ein ereignisreiches Jahr werden. Zahlreiche MEK-Inhibitoren warten bereits auf ihre Zulassung und einzelne Therapeutika zur Blockade von aktiviertem ERK sind bereits in klinischer Erprobung. Bleibt für unsere Patientinnen und Patienten zu hoffen, dass die Geschichte der RAS-RAF-MEK-ERK-targeting therapies, die 2011 so erfolgreich begonnen werden konnte, auch in den nächsten Jahren mit ähnlicher Dynamik fortgesetzt werden kann. ■

#### Referenzen:

- Baines AT et al., Inhibition of Ras for cancer treatment: the search continues. *Future Medicinal Chemistry* 2011 3:1787–1808
- Baker NM, Der CJ, Cancer: Drug for an „undruggable“ protein. *Nature* 2013; 497:577–578
- Bos JL, ras Oncogenes in Human Cancer: A Review. *Cancer Research* 1989; 49:4682–4689
- Davies H et al., Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417:949–954
- Engelman JA et al., Effective use of PI3K and MEK inhibitors to treat mutant Kras G12D and PIK3CA H1047R murine lung cancers. *Nat Med* 2008; 14:1351–1356
- Flaherty et al., Inhibition of Mutated, Activated BRAF in Metastatic Melanoma. *New England Journal of Medicine* 2010; 363:809–819
- Flaherty KT et al., Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma. *New England Journal of Medicine* 2012; 367:107–114
- Flaherty KT et al., Combined BRAF and MEK Inhibition in Melanoma with BRAF V600 Mutations. *New England Journal of Medicine* 2012; 367:1694–1703
- Hatzivassiliou G et al., ERK Inhibition Overcomes Acquired Resistance to MEK Inhibitors. *Molecular Cancer Therapeutics* 2012; 11:1143–1154
- McCubrey JA et al., Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research* 2007; 1773:1263–1284
- Nazarian R et al., Melanomas acquire resistance to B-Raf(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature* 2010; 468:973–977
- Oberholzer PA et al., RAS Mutations Are Associated With the Development of Cutaneous Squamous Cell Tumors in Patients Treated With RAF Inhibitors. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30:316–321
- Prior IA et al., A comprehensive survey of Ras mutations in cancer. *Cancer Research* 2012; 72:2457–2467
- Roberts PJ, Der CJ, Targeting the Raf-MEK-ERK mitogen-activated protein kinase cascade for the treatment of cancer. *Oncogene* 2007; 26:3291–3310
- Santarpia L et al., Targeting the MAPK-RAS-RAF signaling pathway in cancer therapy. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 2012; 16:103–119
- Thakur MD, Stuart DD, Molecular Pathways: Response and Resistance to BRAF and MEK Inhibitors in BRAFV600E Tumors. *Clinical Cancer Research* 2014; 20:1074–1080
- Yoon S, Seger R, The extracellular signal-regulated kinase: Multiple substrates regulate diverse cellular functions. *Growth Factors* 2006; 24:21–44
- Zhao Y, Adjei AA, The clinical development of MEK inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11:385–400
- Zimmermann G et al., Small molecule inhibition of the KRAS-PDE[α] interaction impairs oncogenic KRAS signalling. *Nature* 2013; 497:638–642