

Verena Wagner
Dr. med.

Survivin und YM155 beim Multiplen Myelom

Fach/Einrichtung: Innere Medizin
Doktorvater: PD Dr. med. Marc S. Raab

YM155 hat sich in der umfassenden präklinischen Evaluation als äußerst effektives, tumorspezifisches potentiell neues Medikament bewährt. Es zeigte sich, dass YM155 bei allen 10 getesteten Myelomzelllinien in steigenden Konzentrationen und mit zunehmender Inkubationszeit die Proliferation der Tumorzellen inhibiert und die Zahl der lebenden Zellen erheblich reduzierte. Die Empfindlichkeit der einzelnen Zelllinien unterschied sich hierbei allerdings. Darüber hinaus wirkte YM 155 auch auf primäre Myelomzellen, die aus dem Knochenmark von Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und mehreren Vortherapien isoliert wurden. Im Gegensatz hierzu wurden gesunde Knochenmark-Stromazellen derselben Patienten erfreulicherweise kaum beeinträchtigt. Eine Resistenz der Myelomzellen unter Stimulation mit Wachstumsfaktoren konnte für YM155 im Gegensatz zu konventionellen Therapeutika wie Dexamethason oder Melphalan nicht beobachtet werden. Im Zuge der Experimente zur Untersuchung des Wirkmechanismus von YM155 stellte sich heraus, dass YM155 mit dem Jak/Stat-Signalweg interferiert und die Phosphorylierung von Stat3 hemmt. Dieser Signalweg spielt eine wichtige Rolle bei der Übertragung von Wachstums- und Überlebensfaktoren für Myelomzellen. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass YM155 zu einer Depletion von Mcl-1 führt, dessen Bedeutung als wichtiges antiapoptisches Protein bereits vielfach beim Multiplen Myelom demonstriert wurde. Für Mcl-1 ist eine Regulation durch Stat3 in der Literatur beschrieben. Survivin kann zwar nach wie vor als attraktives Target betrachtet werden -ein Knockdown von Survivin führt zu Proliferationsstopp und Induktion von Apoptose- wahrscheinlich spielt Mcl-1 aber im Rahmen der Antitumoraktivität von YM155 bei Myelomzellen eine größere Rolle als Survivin. Dies legen zumindest die hier durchgeführten Experimente nahe. Darüber hinaus kommt der Induktion von ER-Stress durch YM155 große Bedeutung zu. Dies begründet die Wirksamkeit von YM155 auch auf Zellen, in denen Stat3 nicht konstitutiv aktiv ist. Eine Kombination mit anderen Small Molecules, die ER-Stress induzieren, verspricht eine zusätzliche Steigerung der Antitumoraktivität von YM155. Eine weitere Untersuchung von YM155 in klinischen Studien wäre wünschenswert.