

## Krebsforschung

# Phäochromozytome für Radionuklidtherapie sensibilisieren

Ein bisher nicht beschrittener Ansatz versucht, die Expression des Somatostatin-Typ-2-Rezeptors (SSTR2) bei solchen Phäochromozytomen zu verstärken, die den Rezeptor für die Therapie unzureichend exprimieren. Dafür werden schon zugelassene Wirkstoffe eingesetzt, die epigenetisch wirken.

*Welche Bedeutung hat der Somatostatin-Typ-2-Rezeptor (SSTR2) für die Therapie von Phäochromozytomen und was war das Ziel Ihrer Studie?*

**Pietzsch:** Der Rezeptor hat Bedeutung für die Gruppe der neuroendokrinen Neoplasien, zu denen die Phäochromozytome gehören. Sie zeichnen sich aus durch eine sehr hohe Expression dieses membranständigen, G-Protein-gekoppelten Rezeptors, der im gesunden Gewebe nur schwach und nur in ausgewählten Geweben exprimiert ist. Das ist gewissermaßen ein starker molekularer Kontrast zwischen gesundem und Tumorgewebe. Es gibt Peptide, die man gezielt als zielsuchende Strukturen für diesen Rezeptor nutzen kann, das ermöglicht theragnostische Ansätze, die wir an unserem Institut bearbeiten. Man kann diese Peptidliganden für die Diagnostik nutzen, dann markiert mit geeigneten Nukliden für die Positronen-Emissions- (PET) oder Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie (SPECT). Die Markierung mit Nukliden, die sogenannte Betastrahlung emittieren, führt wiederum zu Peptidliganden, die für die Therapie dieser Tumoren genutzt werden. Das entspricht dem Ansatz mit PSMA beim Prostatakarzinom.

Wir wollten eine Strategie entwickeln, mit der sich die Radionuklidtherapie inoperabler bzw. metastasierter Phäochromozytome bei vergleichsweise niedriger Strahlendosis

Prof. Dr.  
Jens Pietzsch

© HZDR/André Wirsig



und Schutz des gesunden Gewebes verbessern lässt. Um diese beiden Ziele gleichzeitig zu erreichen, müssen wir den Tumor für das Medikament sensibilisieren.

**Ullrich:** Etwa die Hälfte der neuroendokrinen Tumoren exprimieren die SSTR2-Rezeptoren so stark, wie es für unsere Therapiestrategie nötig wäre, epigenetisch wirksame Substanzen können aber die Expression des Rezeptors verstärken. Dieser Ansatz ist für die Therapie bisher nicht verfolgt worden, nur für die Bildgebung gab es bisher Studien dazu. Wir haben das jetzt auf den therapeutischen Ansatz ausgeweitet und untersucht, ob es so gelingt, eine ausreichend hohe Strahlendosis im Tumor zu deponieren.

*Sie haben die Wirkstoffe zunächst in vitro an zwei Phäochromozytom-Zelllinien und im Mausmodell untersucht. Was waren die wesentlichen Ergebnisse?*

**Ullrich:** Ja, wir haben zunächst die Zelllinien mit dem Radiopharmakon zusammengebracht und untersucht, wie viel davon in den Zel-

Dr.  
Martin Ullrich

© HZDR/André Wirsig



len deponiert wird. Dabei hat sich schon gezeigt, dass 3- bis 4-mal so viel Radiotracer in die Zellen aufgenommen wird, wenn die Kultur zuvor mehrere Tage den sogenannten Epidrugs ausgesetzt war.

Wir haben das dann ausgeweitet auf einen Tierversuch mit Mäusen, denen subkutan ein kleines Phäochromozytom aus einer Mäusezelllinie implantiert wurde. An diesen Mäuse-Tumoren konnten wir den gleichen Effekt beobachten. Einschränkung muss man sagen, dass sich diese Tumoren nicht an Stellen befinden, wo sich ein Phäochromozytom üblicherweise entwickeln würde oder wo sich Metastasen entwickeln.

Auch wenn es große Fortschritte auf diesem Gebiet gibt, ist es bisher noch nicht gelungen, aus humanem Tumorgewebe eine Zelllinie zu entwickeln, deswegen müssen wir auf Zelllinien aus Mäusen zurückgreifen. Die Zelllinie, die wir eingesetzt haben, ist aber aufgrund ihrer pathophysiologischen Eigenschaften einem menschlichen Tumor sehr ähnlich.

Warum denken Sie, dass sich Ihre Ergebnisse auch auf humane Tumoren übertragen lassen?

**Pietzsch:** Die Wirkstoffe, die wir untersucht haben, adressieren den menschlichen Somatostatin-Rezeptor und dieser Rezeptor ist innerhalb verschiedener Spezies strukturell sehr stark konserviert. Die epigenetischen Wirkstoffe, die wir eingesetzt haben, sind für den Menschen zugelassene Wirkstoffe und werden schon als Medikament eingesetzt. Valproinsäure gegen Epilepsie und Krampfanfälle, Decitabin gegen Leukämien. Das heißt, die pharmakologischen Wirkungen, die wir beobachtet haben, sind auf jeden Fall übertragbar auf den Menschen, darüber hinaus sind die physiologischen Eigenschaften der Mausmodelle, die wir eingesetzt haben, vergleichsweise nahe an den menschlichen Tumoren. So entwickeln auch die Mäuse einen Bluthochdruck, durch den ein Phäochromozytom bei Menschen oft erst diagnostiziert wird.

*Nur in einem engen Dosisspektrum erhöht sich die SSTR2-Menge und zugleich die Aufnahme der Radio-tracer. Warum ist das so?*

**Ullrich:** In den In-vitro-Versuchen haben wir die epigenetischen Wirkstoffe in Dosen eingesetzt, die die Geschwindigkeit der Tumorzellteilung wenig beeinflussen. Es gibt ein relativ enges Konzentrationsfenster, in dem das Tumorzellwachstum wenig beeinflusst wird und der Rezeptor vermehrt gebildet wird, weil die regulatorische Wirkung im Vordergrund steht, in dem aber die allgemeinen toxischen Wirkungen dieser Medikamente noch nicht stark sind. Die eigentliche Therapie soll ja anschließend durch die Radionuklidtherapie stattfinden und nicht durch die epigenetischen Wirkstoffe, weil die bei höherer Konzentration auch systemische Nebenwirkungen verursachen. Dieses

## Was ist ein Phäochromozytom / Paragangliom?

Das Phäochromozytom ist ein Tumor des Nebennierenmarkes, der in den meisten Fällen gutartig ist. Ein Phäochromozytom kann auch vom sympathischen Grenzstrang (parallel zur Wirbelsäule bzw. der großen Blutgefäße) ausgehen (= extra-adrenales Phäochromozytom).

### Häufigkeit & Symptomatik

- seltener Tumor mit geschätzter jährlicher Inzidenz von 2–8 Fälle pro 1 Mio. Einwohner
- Prävalenz (Allgemeinbevölkerung): 0,05–0,13 %; bei Patienten mit Bluthochdruck: 0,1–0,5 %
- abnorme Überproduktion von Katecholaminen (Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin) führen u. a. zu Schweißausbrüchen, Wärmeunverträglichkeit, Tremor, Blässe, Gewichtsabnahme, Nervosität, Angina pectoris oder auch Diabetes mellitus
- CAVE: Phäochromozytome können auch ohne klinische Symptome auftreten, daher ist bei einer zufällig entdeckten Raumforderung der Nebenniere (Inzidentalom) ein solches immer auszuschließen.

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie

therapeutische Fenster gilt es nun genau zu definieren.

*Können Sie etwas zu dem Wirkmechanismus der Wirkstoffe sagen?*

**Ullrich:** Bekannt ist, dass diese beiden Wirkstoffe DNA-Bereiche von Genpromotoren entfalten und sie so für die Transkription zugänglich machen. Was im Einzelnen dazu führt, dass gerade beim Phäochromozytom dieser Rezeptor hochreguliert wird, können wir aber bisher nicht vollständig erklären, weil sich die Genexpression nur wenig verändert, aber der Effekt erheblich ist. Wir gehen davon aus, dass es neben der eigentlich beschriebenen Wirkung noch weitere nachgeschaltete Mechanismen gibt, die dazu beitragen, das verstärkt Radiopharmaka in die Tumorzellen gelangt. Der Effekt lässt sich nicht nur auf eine Veränderung der Genexpression reduzieren.

*Anschließend suchten Sie nach neu aktivierten Genen, deren Produkte den Tumor gegen die Radio-tracer-Therapie resistent werden lassen. Sind Sie fündig geworden und was sind Ihre zukünftigen Vorhaben?*

**Pietzsch:** Tatsache ist, dass wir in Signalwegen wie TGF- $\beta$  Kandidaten finden konnten, die es lohnt weiter zu verfolgen. Es geht auch um Interaktionen der Tumorzellen mit der Tumormikroumgebung, besonders dem Bindegewebsgerüst. Da spielen Moleküle eine Rolle, die von tumorassoziierten Zellen gebildet werden und im Tumor abgelagert werden. Aber das ist Gegenstand unserer aktuellen Forschung, mehr darüber zu sagen, wäre Spekulation.

*Vielen Dank für das interessante Gespräch!*

**Originalpublikation:** Ullrich M et al. *Theranostics* 2023; 13(1): 278–94

### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Jens Pietzsch  
Dr. Martin Ullrich  
Helmholtz-Zentrum  
Dresden-Rossendorf (HZDR)  
Institut für Radiopharmazeutische  
Krebsforschung  
Abteilung Radiopharmazeutische und  
Chemische Biologie  
Bautzner Landstraße 400, 01328 Dresden  
j.pietzsch@hzdr.de

Das Interview führte R. Müller-Waldeck.