

# Opioidrezeptoraktivierung verstärkt Effektivität von Chemotherapeutika

**Krebszellen exprimieren auf ihrer Zelloberfläche sehr stark Opioidrezeptoren. Dies ermöglicht Opioiden an die Krebszelle zu binden. Dadurch können Opiode die Wirkung von Chemotherapeutika bei der Krebsbehandlung verstärken. Hinsichtlich Wirkung und unerwünschten Wirkungen weist D,L-Methadon gegenüber Morphin, Fentanyl und Buprenorphin das günstigste Profil auf.**

Dr. rer. nat. Dipl.-Chem. Claudia Friesen, Prof. Dr. med. Erich Miltner, Ulm

■ Obwohl die Krebssterblichkeit in den letzten Jahrzehnten durch die Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten stark gesunken ist, stellen inhärente oder erworbene Resistenzen der Tumorzellen gegenüber konventionell eingesetzten Behandlungsmodalitäten wie zytotoxischen Substanzen und Bestrahlungen immer noch ein großes Problem dar. Darüber hinaus sind sie auch ein limitierender Faktor für den Erfolg der eingesetzten Therapien.

Resistenzen beruhen auf ganz verschiedenen Mechanismen. So können etwa durch eine verringerte Aufnahme einer toxischen Substanz, eine erhöhte Detoxifikation, eine Veränderung der Zielmoleküle, eine Blockade in den Signalwegen oder auch eine erhöhte Exkretion die Wirkung der gegebenen Medikamente verhindert werden.

Einige dieser Veränderungen führen zu Multidrug-Resistenzen (MDR). MDR wird durch eine Familie von Transporterproteinen hervorgerufen, die dem Ausschleusen von endogenen und exogenen Substanzen dient und damit in der gesunden Zelle eine lebenswichtige Aufgabe hat. Mit diesen Transportmechanismen können allerdings auch Chemotherapeutika beschleunigt aus der Zelle entfernt werden und können deshalb weniger wirksam sein.

Ein großes Problem in der Krebsbehandlung ist, dass eine Resistenz in

Form einer Kreuzresistenz auch mehrere Chemotherapeutika betreffen kann. Diese Kreuzresistenz erschwert die Behandlungsoptionen und den therapeutischen Erfolg.

Einen Schwerpunkt in der Forschung bildet daher die Entwicklung neuer therapeutischer Möglichkeiten, Resistenzen zu überwinden und schwere Nebenwirkungen der konventionellen Therapien zu vermeiden.

## Opiode und Opioidrezeptor-Signalweg

Opiode, eine chemisch sehr heterogene Stoffgruppe, sind Substanzen, die als Liganden an Opioidrezeptoren binden und wirken können. Dabei werden die natürlichen Opiode, zu denen die Opiate (u. a. Morphin) und endogene Opiode (u. a. Endorphine, Enkephaline) gehören, von den halbsynthetischen und synthetischen Opioiden (u. a. Methadon, Buprenorphin, Fentanyl) unterschieden. Opioidrezeptoren vermitteln über die Opioid-Agonistenbindung die Aktivierung von inhibitorischen Gi-Proteinen, die die Adenylatzyklen inhibieren und dadurch die Konzentration von zyklischem AMP (cAMP) verringern, sowie verschiedener Ionenkanäle, was zur Modulation verschiedener Signalkaskaden führt. Der second messenger cAMP ist an einer Vielzahl physiologischer Funktionen wie etwa der Zellprolifera-

tion, Differenzierung oder Apoptose als Antwort auf verschiedene extrazelluläre Stimuli beteiligt.

## Wirkverstärkung durch Opioidrezeptor-Aktivierung

Ein vielversprechender Therapieansatz in der Krebsbehandlung von Leukämien und soliden Tumoren ist die Aktivierung von Opioidrezeptoren durch Opioidrezeptor-Agonisten. Diese ermöglicht einerseits den Einsatz niedriger Chemotherapeutikadosen und überwindet andererseits erfolgreich die Resistenzen gegenüber Chemotherapeutika in Tumorzellen. In der Studie von Friesen C et al.<sup>1</sup> wurde gezeigt, dass der Opioidrezeptoragonist D,L-Methadon Leukämiezellen für Chemotherapeutika in ihrer Effektivität – Inhibition der Proliferation, Induktion des Zelltodes, Aktivierung von Apoptosesignalwegen (u. a. Caspasen) und Inhibition von anti-apoptischen Molekülen – verstärken kann.

Die Aktivierung des Opioidrezeptors und die damit resultierende Verringerung des cAMP-Spiegels spielen hierbei eine entscheidende Rolle. Aufgehoben werden diese Effekte durch eine Blockade des Opioidrezeptors mittels des Opioidrezeptor-Antagonisten Naloxon. Dies ist mit einer Verhinderung der Reduzierung von cAMP durch Opioidrezeptor-Agonisten oder durch den Einsatz von Isobutylmethylxanthin (IBMX) verbun-

den, welches die Phosphodiesterase (PDE) hemmt. Somit kann cAMP nicht zu AMP umgewandelt werden und in der Folge ist cAMP erhöht. Hinsichtlich der Wirkung und unerwünschten Wirkungen wies D,L-Methadon gegenüber Morphin, Fentanyl und Buprenorphin das günstigste Profil auf. Die Opioidrezeptoraktivierung unter der Verwendung des Opioids D,L-Methadon



**Dr. rer. nat. Dipl.-Chem. Claudia Friesen, Leiterin des Molekularbiologischen Forschungslabors der Rechtsmedizin, Universitätsklinikum Ulm**



**Prof. Dr. med. Erich Miltner, Ärztlicher Direktor des Instituts für Rechtsmedizin, Universitätsklinikum Ulm**

kann die Wirkung von Chemotherapeutika drastisch erhöhen und damit eine Reduzierung der Chemotherapeutikadosis und eine Durchbrechung der Chemoresistenz ermöglichen.

### Doppelter Synergismus in der Wirkung

Das Opioid D,L-Methadon und das Chemotherapeutikum können sich durch einen doppelten Synergismus in ihrer Wirkung verstärken. Der Efflux von Chemotherapeutika durch den Multidrug-Transporter P-Glycoprotein (P-gp) ist einer der grundlegenden Mechanismen, durch den Krebszellen der Chemotherapie entgehen und eine Multidrug-Resistenz ausbilden. Das Opioid D,L-Methadon kann die Aufnahme von Chemotherapeutika in die Krebszelle erhöhen und das Ausschleusen aus der Krebszelle vermindern. Somit kann eine höhere Konzentration des Chemotherapeutikums in der Krebszelle länger wirken.

Die Anzahl der Opioidrezeptoren auf der Zelloberfläche ist sehr entscheidend für die Induktion des Zelltodes durch Opioidrezeptor-Agonisten. Chemotherapeutika besitzen überraschenderweise die Fähigkeit, die Anzahl der Opioidrezeptoren auf der Zelloberfläche von Krebszellen zu erhöhen, und deshalb können mehr Opioidrezeptor-Agonisten an die Krebszelle binden. Das Opioid D,L-Methadon und das Chemotherapeutikum können sich somit gegen-

seitig in ihrer zytotoxischen Wirkung verstärken. Anhand von Leukämiezelllinien und Leukämie-Patientenzellen konnten sowohl die Wirkverstärkung als auch die molekularen Wirkmechanismen nachgewiesen werden. Zusätzlich wurden diese Ergebnisse am patientenabgeleiteten Mausmodell in vivo verifiziert. Durch die Behandlung von D,L-Methadon mit dem Chemotherapeutikum Doxorubizin konnte das Tumorstadium im Mausmodell komplett verhindert werden.

In Westfalen-Lippe wird der Opioidrezeptor-Agonist D,L-Methadon in Kombination u. a. mit Methotrexat weit verbreitet sehr erfolgreich bei der Behandlung von malignen Ascites und malignen Pleuraergüssen eingesetzt. Nach der Behandlung sind radiologisch keine malignen Ergüsse mehr nachweisbar. Punktionen sind seit der Behandlung mit D,L-Methadon nicht mehr nötig. ■

*Dr. rer. nat. Dipl.-Chem. Claudia Friesen  
Leiterin des Molekularbiologischen  
Forschungslabors der Rechtsmedizin,  
Zentrum für Biomedizinische Forschung  
claudia.friesen@uni-ulm.de*

*Prof. Dr. med. Erich Miltner, Ärztlicher Direktor  
des Instituts für Rechtsmedizin,  
Universitätsklinikum Ulm*

<sup>1</sup>Friesen C, Roscher M, Hormann I, Fichtner I, Alt A, Hilger R, Debatin KM, Miltner E. Cell death sensitization of leukemia cells by opioid receptor activation. *Oncotarget* 2013, 4: 677-690