

# Pressemitteilung

Ferdinand Sauerbruch Forschungspreis 2006

## Der mTOR-Inhibitor Rapamycin führt zur spezifischen Thrombosierung von Tumorgefäßen

*Rapamycin induces tumor-specific thrombosis via tissue factor in the presene of VEGF*  
(Guba et al., Blood, 2005)

Das Zellprotein mTOR (mammalian target of rapamycin) reguliert in vielen Körperzellen das Zellwachstum und die Zellteilung. Rapamycin (Sirolimus), eine ursprünglich aus einem Hefepilz von der Osterinsel Rapa Nui isolierte Substanz, blockiert selektiv die Funktion von mTOR. Dadurch kommt es zu einem verminderten Ansprechen der Zellen auf Wachstumsfaktoren. Rapamycin verhindert auch die Teilung von Immunzellen, die nach Organtransplantationen zur Abstoßung führen können und wird gegenwärtig daher zur Unterdrückung der Immunantwort nach Transplantationen eingesetzt. Im Gegensatz zu anderen immunsuppressiven Medikamenten, die als gravierende Nebenwirkung das Krebswachstum fördern können, scheint Rapamycin jedoch einen anti-tumoralen Effekt zu haben. Rapamycin kann die Neubildung von Tumorgefäßen (Tumorangiogenese), die der Tumor zu seiner Ernährung braucht, unterdrücken und kann so einen wachsenden Tumor sozusagen „aushungern“ (Guba et al., Nature Medicine 2002). Nachdem sich Patienten in der Klinik aber meist mit großen, fortgeschrittenen Tumoren vorstellen und sich diese Tumoren bereits ein Tumorgefäßsystem aufgebaut haben, stellt sich die Frage ob Rapamycin auch diese bereits bestehenden Tumorgefäße bekämpfen kann. In der vorliegenden Arbeit konnten wir in experimentellen Untersuchungen zeigen, dass auch in dieser Situation Rapamycin dem Tumor die Blutzufuhr abschneiden kann. Rapamycin führt nämlich zu einer Blutgerinnselbildung in den Tumorgefäßen, was zu einem Verschluss dieser Gefäße führt. Dieser Prozess bleibt jedoch überraschenderweise auf die Tumorgefäße beschränkt und betrifft nicht die gesunden normalen Gefäße des Körpers. Durch diese lokal begrenzte Wirkung können Tumoren abgetötet werden, ohne jedoch das übrige Gewebe zu schädigen. Normalerweise verhindert die Oberfläche von Gefäß-auskleidenden Zellen die Blutgerinnselbildung. Durch Rapamycin kommt es jedoch in Gefäß-auskleidenden Zellen von Tumoren zu einer begrenzten Freisetzung einer gerinnungsfördernden Substanz (Tissue factor). Interessanterweise führt nämlich gerade der Hauptwachstumsfaktor für die Tumorgefäßbildung (vascular endothelial growth factor, VEGF) im Zusammenspiel mit Rapamycin zu Freisetzung von Tissue factor, was den auf den Tumor begrenzten Effekt erklärt. Bisher konnte dieser Effekt von Rapamycin in Tier- und Zellkultur-Experimenten gezeigt werden, doch mittlerweile konnte der anti-tumorale Effekt von Rapamycin auch bei großen Patientenkollektiven in der Transplantationsmedizin nachgewiesen werden. Gegenwärtig wird in klinischen Studien untersucht, ob Rapamycin und seine chemischen Abkömmlinge (Temsirolimus, Everolimus) sich zur Therapie von Tumoren beim Menschen eignen.

Priv. Doz. Dr. med. Markus Guba  
Chirurgische Klinik und Poliklinik  
Klinikum Großhadern  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Marchioninistrasse 15  
81377 München  
Telefon: 089/7095-0  
e-mail: [markus.guba@med.uni-muenchen.de](mailto:markus.guba@med.uni-muenchen.de)