



Minor-Vorlesung  
HS24

## Resistenz gegen Antikrebsmittel

- Einführung über Krebs und Chemotherapie
- Einführung über Resistenzen gegen Krebsmedikamente

Dr. Dimanthi Pliatsika



## Wer bin ich?

- 2008-2013: MPharm, Diploma in Pharmacy (Integrated Master), University of Patras
  - Thesis: “Synthesis of heterocyclic compounds as building blocks in the synthesis of protein kinases inhibitors”, University of Patras
  - Thesis: “Synthesis of BAY 58-2667”, Leipzig University
- 2013-2015: MSc - MPharm, Drug Discovery and Development, University of Patras
  - Thesis: “Design and synthesis of new pregnene steroids with potential antiandrogenic activity”
- 2015-2019: PhD, Chemistry (Synthetic Organic & Medicinal Chemistry), Leipzig University
  - Thesis: “Synthesis and biological evaluation of novel molecules for the PROTAC technology and Synthesis of Novel 6-Functionalized 2,4-diaminopteridine based derivatives”
- Since Nov. 2019: Postdoctoral Researcher, ZHAW
  - Projekt: “A topical anti-infective”: Innosuisse-Projekt mit dem Spin-off Bacoba AG; Synthese von bioaktiven Peptiden.
  - Projekt: “Morbillivirus cell entry machinery: mechanisms, structures and antiviral drug discovery”: SNF projekt; Synthese kleiner Moleküle und Sonden, Identifizierung von Zielmolekülen, Entwicklung einer neuen Klasse von antiviralen Wirkstoffen.
  - Projekt zum gezielten Proteinabbau (PROTACs und LYTACs) für die Behandlung verschiedener Krebsarten.



# Programm der Vorlesungen

- **Vorlesung 1 (24.10):**
  - Einführung über Krebs und Chemotherapie
  - Einführung über Resistenzen gegen Krebsmedikamente
- **Vorlesung 2 (31.10):**
  - Zielmutation(en) & Fallstudien: BCR-ABL-Protein und EGFR-Kinase
- **Vorlesung 3 (07.11):**
  - Erhöhter Medikamentenausfluss/verminderter Medikamentenzufluss & Fallstudie: p-GP-Überexpression und p-PG-Modulatoren
- **Vorlesung 4 (14.11):**
  - *Workshop: Präsentation von Fallstudien, in denen eine Resistenz gegen Krebsmedikamente auftrat und wie diese behandelt wurde (Lit: Challenges and opportunities in Cancer Drug Resistance).*
  - Inaktivierung von Arzneimitteln
  - Aktivierung von Kompensationswegen
  - Umgehung der Apoptose
  - Verbesserung der DNA-Reparatur
  - Plastizität des Tumors
  - Regulierung durch die Mikroumgebung des Tumors

# Was ist Krebs??

## Definition

Eine vielfältige Gruppe von Krankheiten, die jeden Teil des Körpers befallen können. Es handelt sich um abnormales Zellwachstum, das über die üblichen Grenzen hinausgeht und sich auf andere Teile des Körpers ausbreiten kann.

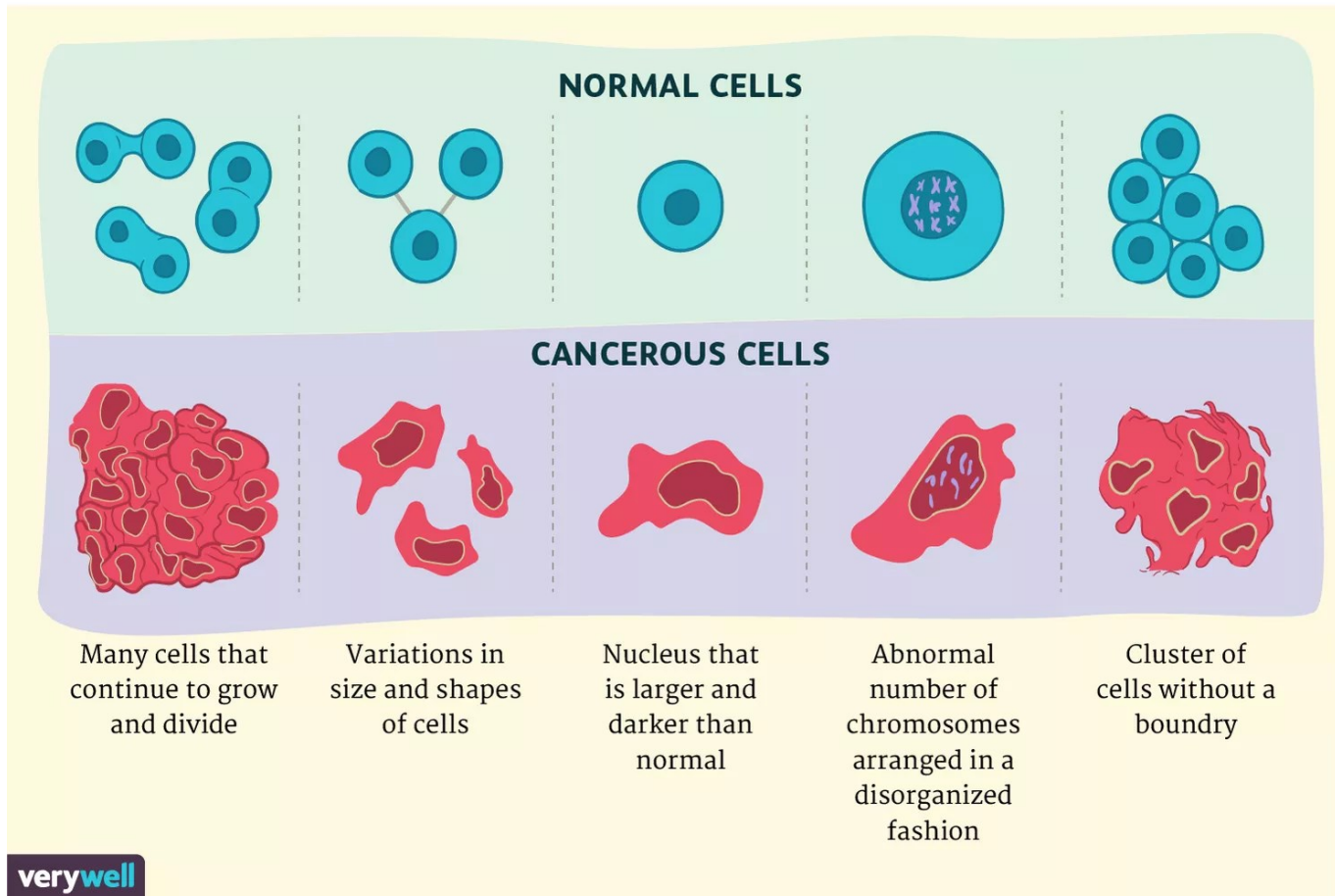
### • Laut WHO:

- Krebs ist eine der häufigsten Todesursachen weltweit und war im Jahr 2020 für fast 10 Millionen Todesfälle verantwortlich sein, was fast 1/6 aller Todesfälle entspricht.
- Die häufigsten Krebsarten sind Brust-, Lungen-, Dickdarm-, Mastdarm- und Prostatakrebs.
- Etwa 1/3 der Krebstodesfälle sind auf Tabakkonsum, einen hohen Body-Mass-Index, Alkoholkonsum, geringen Verzehr von Obst und Gemüse und mangelnde körperliche Betätigung zurückzuführen.
- Krebs verursachende Infektionen, wie das humane Papillomavirus (HPV) und Hepatitis, sind für etwa 30 % der Krebsfälle in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen verantwortlich.
- Viele Krebsarten können geheilt werden, wenn sie frühzeitig erkannt und wirksam behandelt werden.



**Abb. 1:** Wütende Krebszelle

# Wie unterscheiden sich Krebszellen von normalen Zellen?

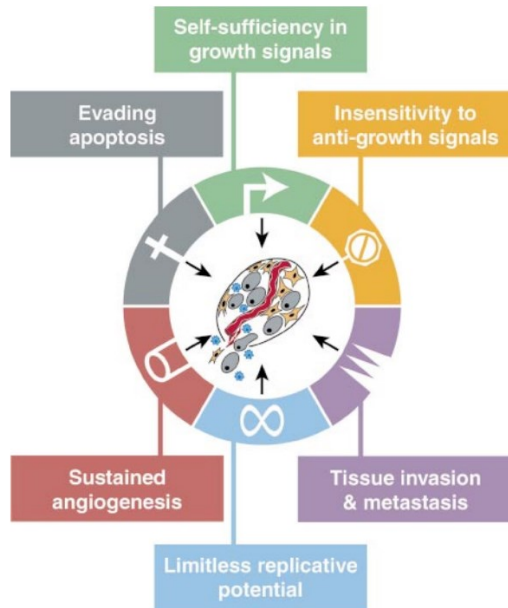


**Abb. 2:** Normale Zellen vs. Krebszellen

	Normal Cells	Cancerous Cells
<b>Growth</b>	Stop when there's enough	Uncontrolled growth
<b>Communication</b>	Respond to signals from other cells	Do not respond to signals from other cells
<b>Cell repair/death</b>	Aged/damaged cells are repaired or replaced	Cells are neither repaired or replaced
<b>Stickiness/spread</b>	Stay together in assigned area	Can travel solo and throughout the body
<b>Appearance</b>	Uniform look under a microscope	Varied sizes, larger and darker center under a microscope
<b>Maturation</b>	Reach maturity	Do not reach maturity
<b>Evasion of immune system</b>	Can be targeted and eliminated	Can "hide" and grow uninterrupted
<b>Function</b>	Perform designated tasks	Fail to perform designated tasks
<b>Blood supply</b>	Blood vessels grow to feed normal growth and aid in repairs	Blood vessels grow regardless, constantly "feeding" a tumor

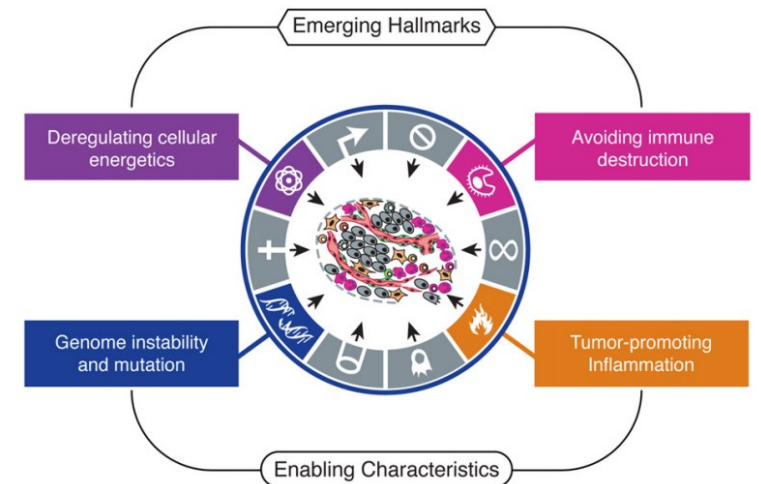
**Abb. 3:** Hauptunterschiede zwischen normalen und Krebszellen

# Eigenschaften der Krebszellen (1)



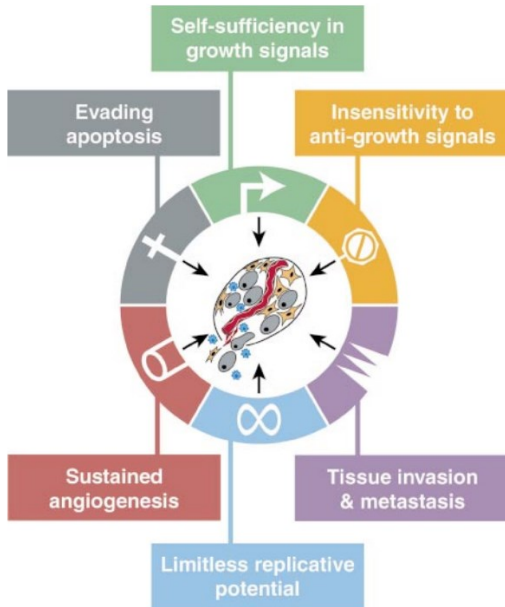
**Abb. 4:** Sechs Charakteristika von Krebs, die ursprünglich im Jahr 2000 vorgeschlagen wurden.

- Die meisten, wenn nicht sogar alle Krebsarten haben im Laufe ihrer Entwicklung die gleichen funktionellen Fähigkeiten erworben, wenn auch durch unterschiedliche mechanistische Strategien.
- Seit 2000 sind bemerkenswerte Fortschritte beim Verständnis der mechanistischen Grundlagen der einzelnen Charakteristika erzielt worden.
- Zwei weitere Charakteristika von Krebs, die an der Pathogenese einiger und vielleicht aller Krebsarten beteiligt sind, wurden entdeckt:
  1. Die Fähigkeit, den zellulären Stoffwechsel zu verändern oder umzuprogrammieren, um die neoplastische Vermehrung möglichst effektiv zu unterstützen.
  2. Die Fähigkeit von Krebszellen, sich der immunologischen Zerstörung zu entziehen, insbesondere durch T- und B-Lymphozyten, Makrophagen und natürliche Killerzellen.



**Abb. 5:** Neue Charakteristika von Krebszellen.

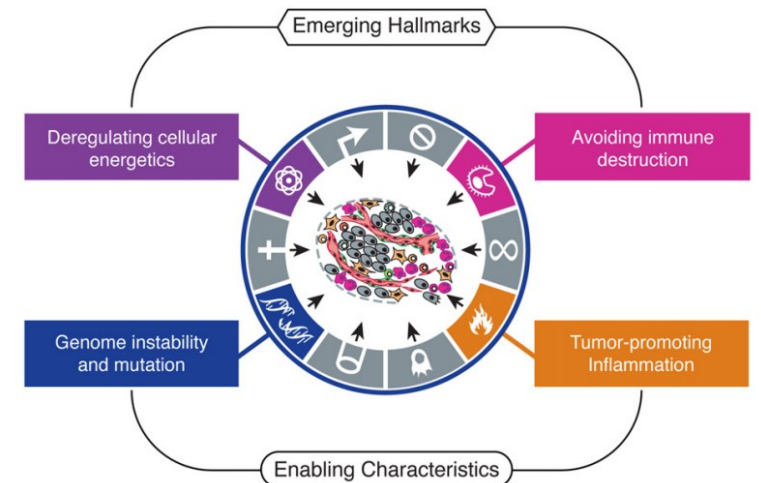
## Eigenschaften der Krebszellen (2)



**Abb. 4:** Sechs Charakteristika von Krebs, die ursprünglich im Jahr 2000 vorgeschlagen wurden.

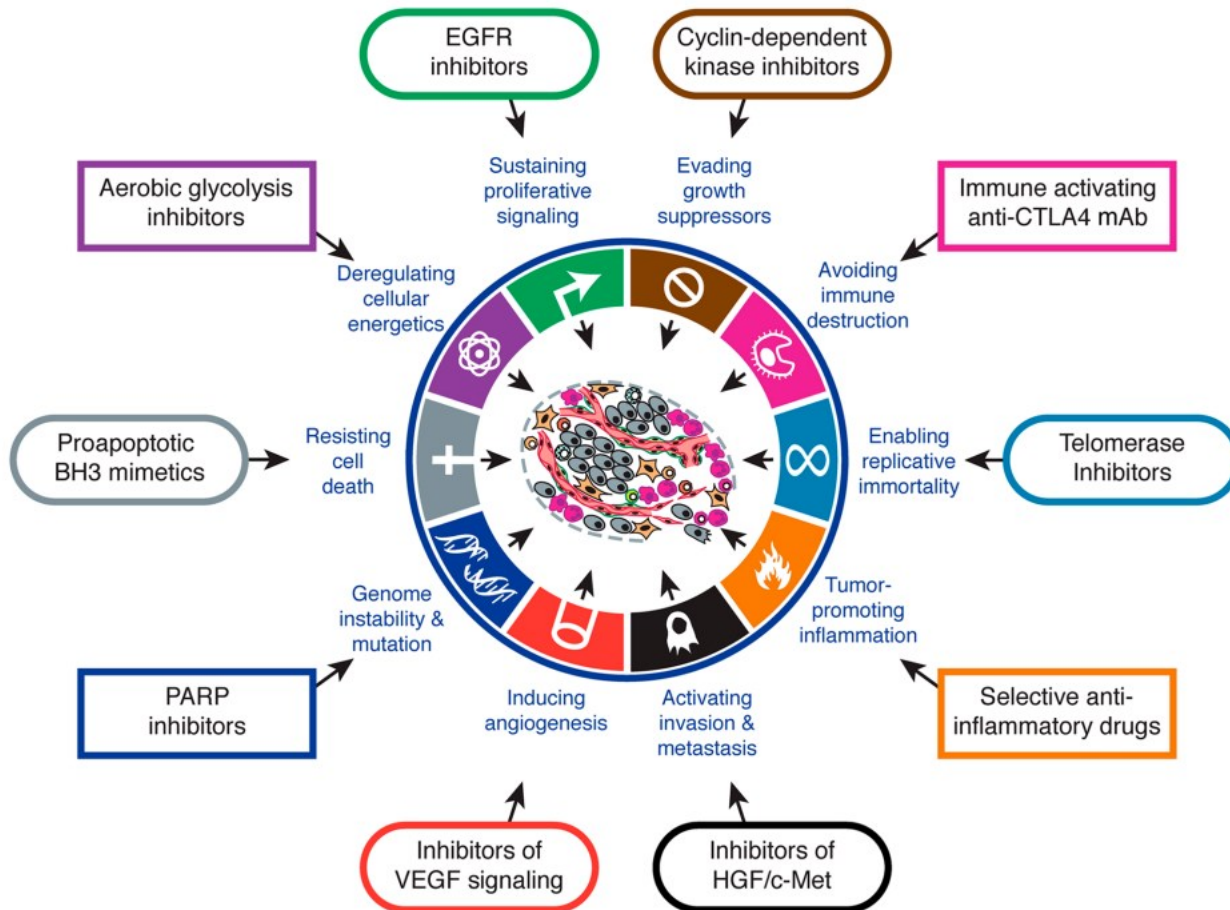
Zwei wesentliche Charakteristika der Neoplasie erleichtern den Erwerb von neuen Kernmerkmalen :

1. Genomische Instabilität und damit Mutabilität verleihen Krebszellen genetische Veränderungen, die das Fortschreiten des Tumors fördern.
2. Entzündungen durch angeborene Immunzellen, die Infektionen bekämpfen und Wunden heilen sollen, können dazu führen, dass sie unbeabsichtigt mehrere charakteristische Fähigkeiten von Krebs unterstützen, wodurch die inzwischen weithin bekannten tumorfördernden Folgen von Entzündungsreaktionen zum Tragen kommen.



**Abb. 5:** Neue Charakteristika von Krebszellen.

# Krebsbekämpfende Ziele



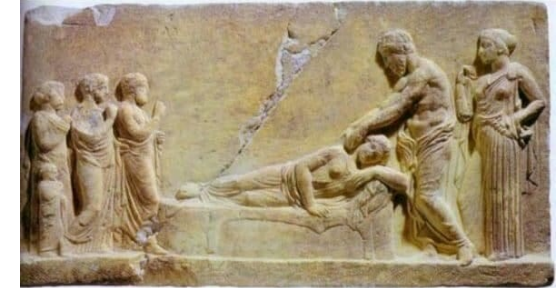
**Abb. 6:** Therapeutische Ausrichtung auf die Charakteristika von Krebs.

- Für jede der erworbenen Fähigkeiten, die für das Wachstum und das Fortschreiten des Tumors notwendig sind, wurden Medikamente entwickelt, die sich in den klinischen Studien befinden oder in einigen Fällen für die klinische Anwendung bei bestimmten Formen von menschlichem Krebs zugelassen sind.
- Die aufgelisteten Medikamente sind nur illustrative Beispiele; für die meisten dieser Kennzeichen befindet sich eine umfangreiche Pipeline von Medikamentenkandidaten mit unterschiedlichen molekularen Zielen und Wirkmechanismen in Entwicklung.
- Viele und unterschiedliche Ziele, denn Krebs ist nicht eine, sondern eine Gruppe unterschiedlicher Krankheiten!

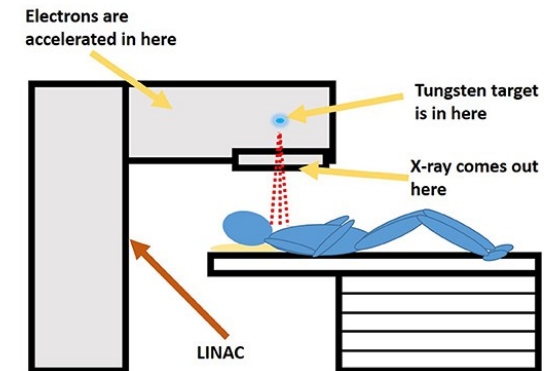


# Geschichte der Krebsbehandlung

- Seit den hippokratischen Zeiten bis zum Ende des 19. Jahrhunderts: **chirurgische Eingriffe**
- 1896: Einsatz von **Röntgenstrahlen** - Behandlung von Brustkrebs.
- 1966: Nobelpreis für Physiologie oder Medizin für Charles Brenton Huggins und Peyton Rous für ihre Entdeckungen auf dem Gebiet der **hormonellen Behandlung** von Prostatakrebs bzw. der tumorerzeugenden Viren.
- Anfang des 20. Jahrhunderts: Einsatz der **Chemotherapie** zur Behandlung von Krebs.
  - 1947: Sindy Farber setzt *Aminopterin* zur teilweisen Behandlung pädiatrischer Leukämie ein.
  - 1949: *Mechlothethamin* erhält die FDA-Zulassung für das Hodgkin-Lymphom.  
*5-Fluorouracil* ist das erste kleine Molekül, das gegen nicht-hämatologische Krebsarten wirkt.
  - Ende der 1990er : Entdeckung von *Imatinib* (Gleevec) durch Nicholas Lyndon - FDA-Zulassung im Mai 2001.
  - 1997: *Rituximab* (mAb) wird für die Behandlung von niedriggradigen B-Zell-Lymphomen zugelassen.



**Abb. 7:** Chirurgie im Altertum



**Abb. 8:** Röntgenstrahlen zur Krebsbehandlung



**Abb. 9:** Chemotherapie



# Krebstherapie heutzutage

- Chirurgische Eingriffe
- Strahlentherapie
- Systemische Antikrebstherapie :
  - cytotoxische Chemotherapie
    - Sie hemmt das Überleben aktiv proliferierender Zellen, indem es die DNA- und RNA-Synthese unterbricht, die Mitose blockiert und/oder kovalente Bindungen mit DNA, RNA und Proteinen eingeht.
    - Sie wurde in großem Umfang in der adjuvanten oder neoadjuvanten Therapie sowie in der Palliativtherapie eingesetzt.
    - Nachteile: Nebenwirkungen und Toxizität im Zusammenhang mit der nichtselektiven Wirkung gegen aktiv proliferierende normale Zellen.
  - hormonelle Wirkstoffe
  - zielgerichtete Molekulartherapie
    - konventionelle molekulare, zielgerichtete Wirkstoffe wie niedermolekulare Inhibitoren oder Antikörper, hormonelle Wirkstoffe wie Östrogenrezeptor (ER)-Antagonisten, Immun-Checkpoint-Inhibitoren, zielgerichtete zytotoxische Therapie, die in ein spezifisches zelluläres Ziel eingreift
    - Nachteile: nur bei Patienten mit zielgerichteten Treibermutationen oder -aberrationen anwendbar; Nebenwirkungen oder Toxizität durch unerwartete Kreuzreaktivität mit normalen Zellen und Auftreten von intrinsischer oder erworbener Arzneimittelresistenz
    - Sie führte zu bemerkenswerten Überlebensvorteilen bei einigen Krebsarten und zu einer Revolution des grundlegenden Konzepts der Krebsbehandlung, die das Fundament für die Entwicklung einer präzisen oder personalisierten Medizin bei Krebs bildet.
  - Antitumor-Immuntherapie



# Zeitstrahl der zielgerichteten molekularen Krebsbekämpfungsmittel

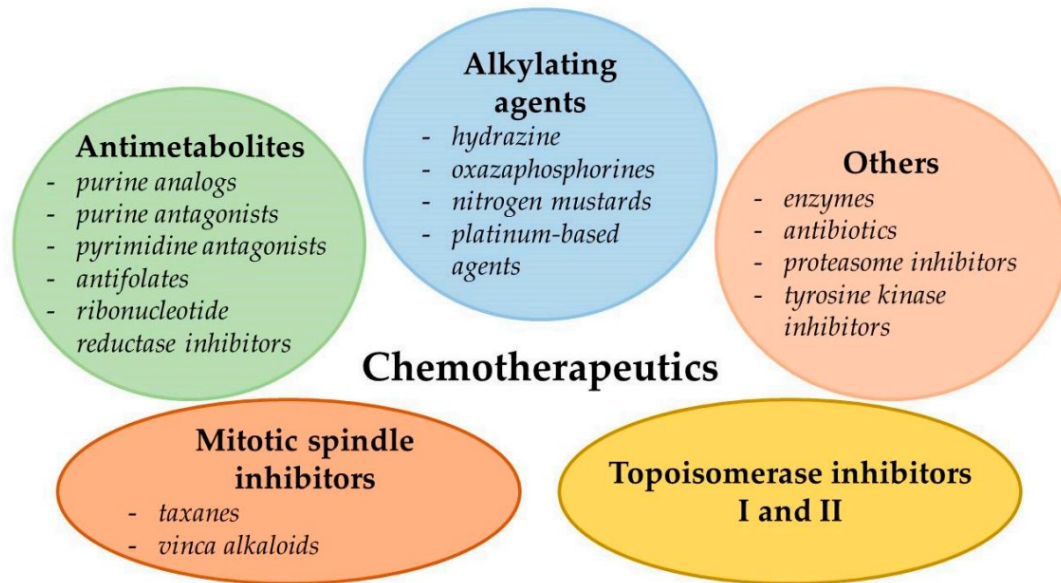


**Abb. 10:** Zeitstrahl für die Zulassung ausgewählter molekularer zielgerichteter Therapeutika. Der erste von der FDA zugelassene zielgerichtete therapeutische Wirkstoff für jedes zelluläre Ziel (in Klammern dargestellt) ist in der Zeitleiste angegeben.

Die molekulare gezielte Therapie wird in zwei Haupttypen unterteilt:

1. monoklonale Antikörper (mAbs)
2. Niedermolekulare Kinaseinhibitoren (SMKIs)

# Häufig verwendete Chemotherapeutika (1)



**Abb. 11:** Klassifizierung der gebräuchlichen Chemotherapeutika nach ihrem Wirkmechanismus.

## 1. Alkylierungsmittel

Sie bilden entweder Querverbindungen zwischen oder innerhalb der DNA-Stränge oder übertragen Alkylgruppen auf die Guaninreste der DNA, was zur Bildung von Fehlpaaren in den DNA-Basen führt und die Strangtrennung während der *DNA-Synthese* verhindert.

## 2. Antimetaboliten

Sie greifen in wesentliche Biosynthesewege ein, stören die *DNA/RNA-Synthese* oder verursachen die Bildung von DNA-Strangbrüchen durch Hemmung bestimmter Enzyme (Dihydrofolatreduktase, Ribonukleotidreduktase und DNA-Polymerase) oder den Einbau falscher Strukturanaloga von Pyrimidin/Purin in die DNA.

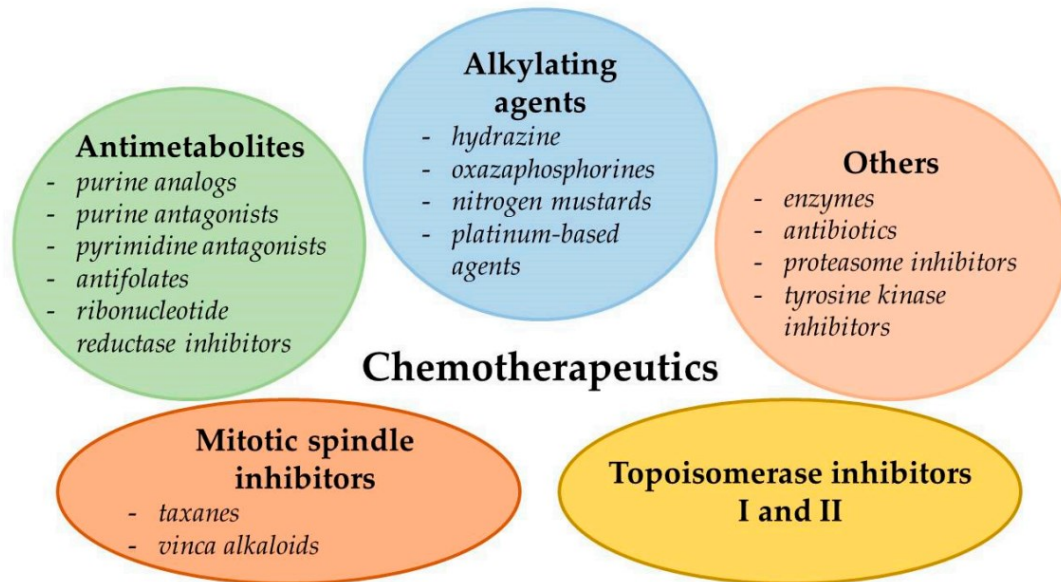
## 3. Hemmstoffe der Topoisomerase I und II

Sie hemmen die Aktivitäten der Topoisomerasen, die an der *Replikation der DNA* beteiligt sind, und verursachen DNA-Strangbrüche.

## 4. Hemmstoffe der mitotischen Spindel

Sie verändern die Funktion/Bildung der Spindelmikrotubuli durch *Hemmung der Kernteilung* (mitotischer Stillstand in der Metaphase), was zum Zelltod führt.

# Häufig verwendete Chemotherapeutika (2)



**Abb. 11:** Klassifizierung der gebräuchlichen Chemotherapeutika nach ihrem Wirkmechanismus.

## 5. Andere Chemotherapeutika

### – Proteasom-Inhibitoren

Bortezomib treibt die Zelle durch Hemmung des Abbaus apoptotischer Proteine in den apoptotischen Tod.

### – Tyrosinkinase-Inhibitoren

Imatinib und erlotinib hemmen die Aktivität von Tyrosinkinasen, die an mehreren intrazellulären Signalwegen beteiligt sind, die mit rezeptorvermittelten Wachstumssignalen in Verbindung stehen, was zu zellulärer Dysfunktion und nachfolgendem Zelltod führt.

### – Antibiotika

Bleomycin induziert die Bildung von freien Radikalen, die DNA-Schäden und einen Stillstand des Zellzyklus in der G2-Phase verursachen.

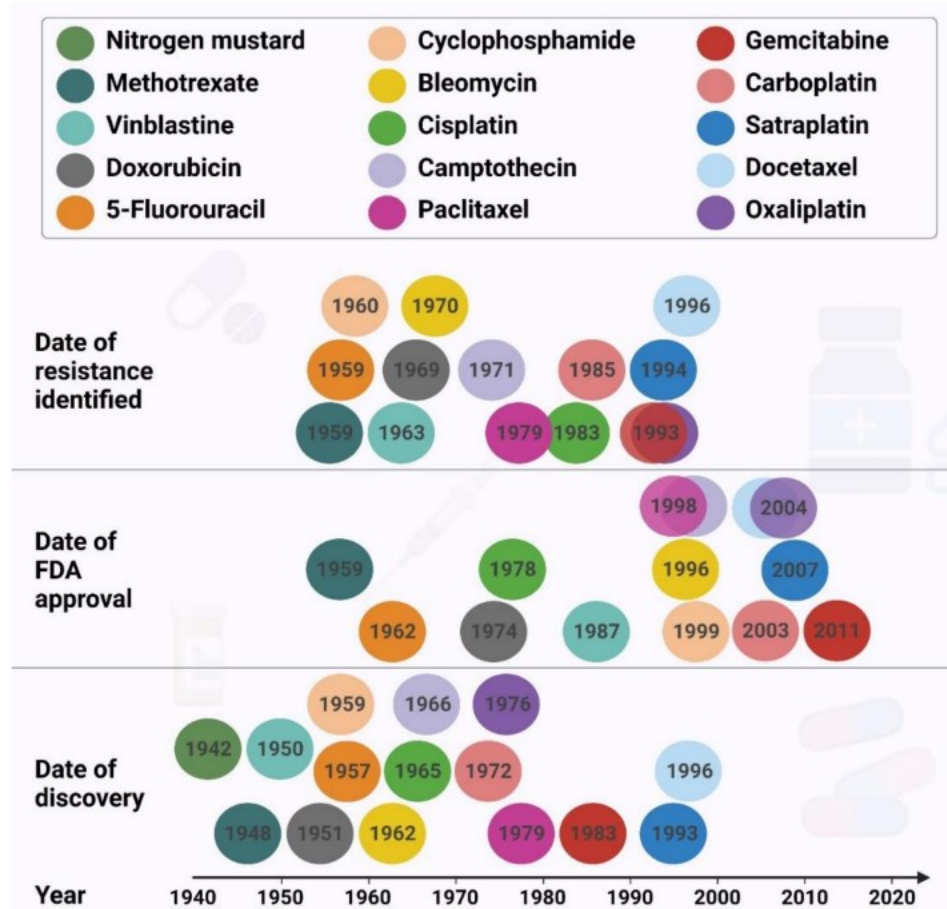
Actinomycin D lagert sich in die DNA ein und greift in die DNA-Transkription ein.

Anthracyclines Sie wirken bei den oben genannten Prozessen proliferationshemmend und hemmen die Aktivität der Topoisomerase II.

### – Enzyme

L-asparaginase spaltet die für den normalen Zellstoffwechsel wichtige Aminosäure L-Asparagin.

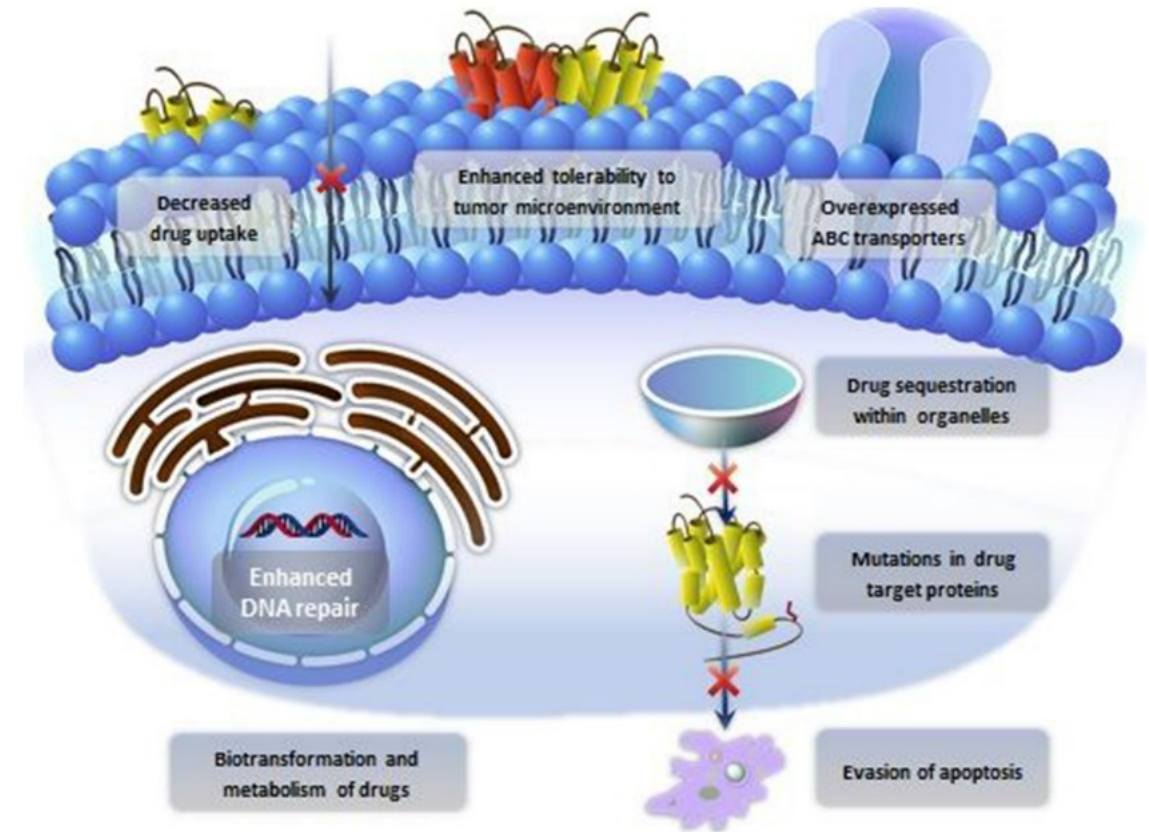
# Zeitstrahl der Krebsmedikamente und Resistenz



**Abb. 12:** Der Zeitstrahl für die Entdeckung von Chemotherapeutika, das Datum der Zulassung durch die Food and Drug Association der Vereinigten Staaten von Amerika und das ungefähre Datum, an dem die Resistenz festgestellt wurde.

# Resistenz gegen Krebsmedikamente (Mechanismen) (1)

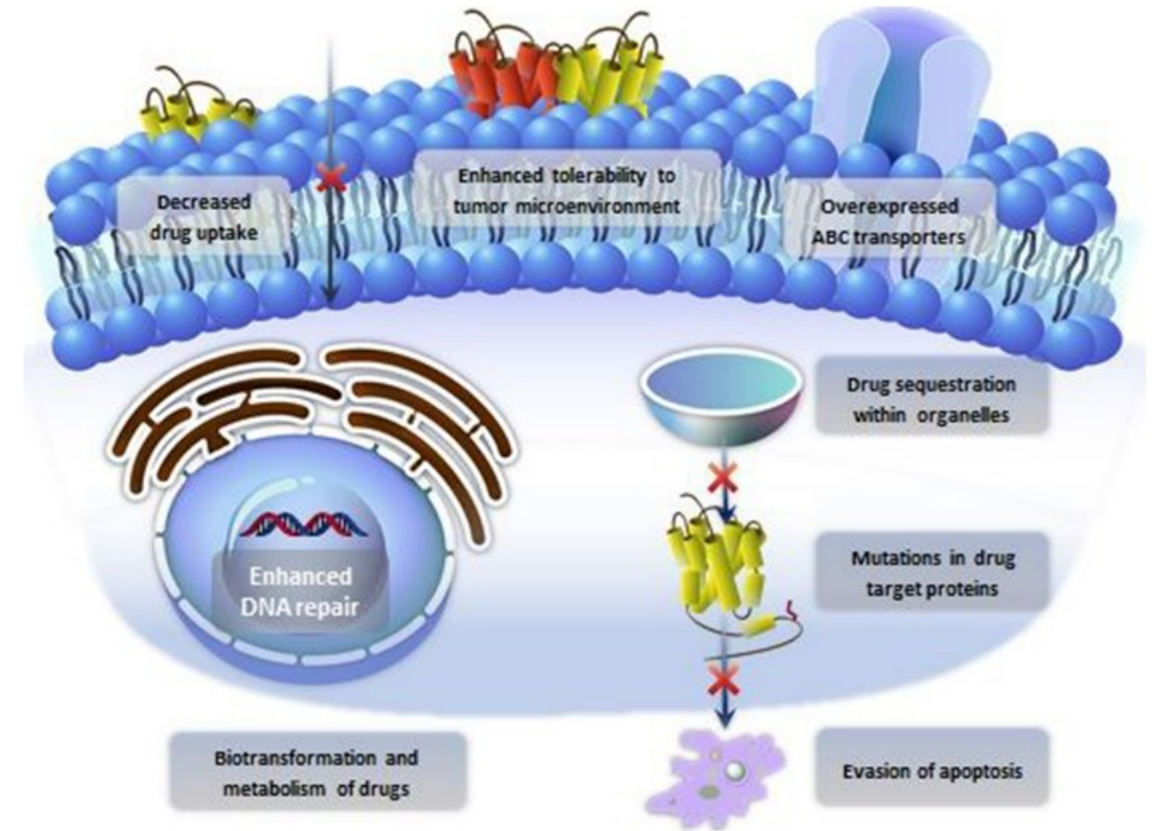
1. Unzureichende intrazelluläre Medikamentenkonzentration (erhöhter Medikamenten-Efflux & verminderter Medikamenten-Influx)
2. Änderungen des Ziels von Arzneimitteln:
  - Sterische Auswirkungen auf die Arzneimittelbindung
  - Auswirkungen auf die Kofaktoraffinität
  - Konformationsänderung des Targets
3. Inaktivierung des Medikaments :
  - Mutation oder Herunterregulierung der Enzyme, die für die Aktivierung der Droge verantwortlich sind.
  - durch Phase I Arzneimittelmetabolismus
  - *durch* Konjugation an Glutathion(GSH)
4. Aktivierung der Kompensationswege (nicht in **Abb. 13**)
  - Resistenz durch Anpassung aufgrund spezifischer genetischer Veränderungen, die zur Aktivierung von Signalwegen führen können, die es den Krebszellen ermöglichen, medikamentöse Behandlungen zu überleben.



**Abb. 13:** Mechanismen der Medikamentenresistenz bei Krebs.

# Resistenz gegen Krebsmedikamente (Mechanismen) (2)

5. Umgehung der Apoptose :
  - Deregulierung der Proliferation
  - Verringerung der Apoptose
6. Verbesserung der DNA-Reparatur
7. Regulierung durch die Mikroumgebung des Tumors  
(enhanced tolerability to tumor microenvironment  
in **Abb. 13**)
8. Phänotypwechsel, auch bekannt als "Zell-  
/Tumorplastizität"
  - Epithelial-mesenchymaler Übergangsweg  
(Epithelial-mesenchymal transition pathway,  
EMT)
  - Transdifferenzierung.



**Abb. 13:** Mechanismen der Medikamentenresistenz bei Krebs.