

COPD

Neue Strategieleziele zur Behandlung erforderlich

Obwohl Inzidenz und Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) zunehmen, gibt es kaum Studien, die den Verlauf von der ersten schweren Exazerbation an untersucht haben. Suissa et al. haben nun eine Studie veröffentlicht, in der 73 106 Patienten mit COPD über einen Zeitraum von 17 Jahren (1990-2005) von der ersten schweren Exazerbation an beobachtet wurden.

Thorax 2012; 67: 957-963

Als Ergebnis dieser Studie wurden 2 neue Strategieleziele in der Behandlung der COPD definiert. Endpunkte waren COPD-Exazerbationen während des Krankenhausaufenthalts und Mortalität. Ausgeschlossen wurden Patienten unter 55 Jahren und Patienten, die zu einem früheren Zeitpunkt wegen eines Asthma bronchiale stationär behandelt worden waren. Das Durchschnittsalter der Pati-

enten beim Aufnahme in die Studie lag bei 75 Jahren. Etwa 45% der Studienteilnehmer (33 166) erlitten mindestens eine schwere Exazerbation im Beobachtungszeitraum.

Der mittlere Abstand zwischen der 1. und der 2. Exazerbation betrug 5 Jahre und sank auf weniger als 4 Monate von der 9. zur 10. schweren Exazerbation. Es zeigte

sich, dass nach der 2. Exazerbation das Risiko für ein erneutes Ereignis um das 3-Fache erhöht war, während es nach der 10. Exazerbation auf das 24-Fache anstieg. Die mittlere Überlebensrate lag bei 3,6 Jahren. Die Mortalität betrug 75% nach 7,7 Jahren und 96% nach 17 Jahren. In der ersten Woche nach stationärer Aufnahme lag die Mortalitätsrate nach einer schweren Exazerbation bei 40 pro 10 000 pro Tag, nach 3 Monaten bei 5 pro 10 000 pro Tag.

Fazit

Die rasche Verschlechterung des Gesundheitszustands nach der 2. Exazerbation und die hohe Mortalitätsrate in den Wochen nach jeder schweren Exazerbation erfordern neue Strategieleziele, so die Autoren. Dies sei zum einen die Verzögerung einer 2. schweren Exazerbation und zum anderen das Verbessern der Behandlung von schweren Exazerbationen.

Kai Michael Schmidt-Borko, Polch

Krebsforschung

RNA macht Lungenkrebszellen mobil

Das RNA-Molekül MALAT1 ist ein Marker für den Verlauf einer Lungenkrebs-Erkrankung. Heidelberger Wissenschaftler haben nun herausgefunden, dass MALAT1 in Krebszellen Gene aktiviert, die Metastasen begünstigen. Bei Mäusen reduzierte ein Wirkstoff, der MALAT1 gezielt blockiert, Anzahl und Größe von Metastasen eines Lungentumors.

Der überwiegende Teil – rund 80% – unseres Erbguts enthält keine Bauanleitung für Proteine, wird aber dennoch in RNA-Moleküle abgeschrieben. Diese sog. nicht kodierenden RNAs übernehmen vielfältige Aufgaben in der Zelle. Neben einer gut untersuchten Gruppe kleiner RNAs sind auch langkettige, nicht kodierende Ribonukleinsäuren bekannt, die aus mehr als 200 Bausteinen bestehen.

Die langen, nicht kodierenden RNAs regulieren u. a. die Zellteilung, das Wachstum oder den Zelltod. Daher war es auch nicht überraschend, dass viele dieser Steuermoleküle mit dem Fortschreiten von Krebserkrankungen in Verbindung stehen. So auch

die RNA MALAT1, die bei verschiedenen Formen von Lungenkrebs als Marker für den Verlauf der Erkrankung gilt: „Je mehr MALAT1 die Tumorzellen bilden, desto wahrscheinlicher ist es, dass Metastasen auftreten und die Krankheit sehr ungünstig verläuft“, sagt Dr. Sven Diederichs. In der Studie, deren Ergebnisse Anfang 2013 im Fachjournal Cancer Research publiziert wurden, untersuchte sein Team auf welche Weise MALAT1 tatsächlich in zelluläre Vorgänge eingreift und dadurch die Metastasierung begünstigt.

Dem Forscherteam gelang es erstmals, MALAT1 in Lungenkrebszellen in der Kulturschale nahezu vollständig auszuschalten. MALAT1, so entdeckten sie an den veränderten Zellen, reguliert zahlreiche Gene, die an der Metastasierung beteiligt sind. Das bewirkt u. a., dass die MALAT1-negativen Tumorzellen in ihrer Beweglichkeit eingeschränkt sind und daher weniger invasiv in umgebendes Gewebe einwandern können. Wurden sie auf Mäuse übertragen, bildeten sie in der Lunge der Tiere deutlich weniger Tumorherde als

Krebszellen mit intaktem MALAT1. Ermutigt durch dieses Ergebnis prüften die Forscher, ob MALAT1 auch im intakten Organismus blockiert und damit die Metastasierung verhindert werden kann. Gemeinsam mit dem US-amerikanischen Unternehmen ISIS Pharmaceuticals entwickelten die Heidelberger Wissenschaftler kleine Nukleinsäure-Schnipsel (Antisense-Oligonukleotide), die von den Zellen aufgenommen werden und RNA-Moleküle gezielt blockieren. In Mäusen, denen menschliche Lungenkrebszellen injiziert wurden, verzögerten die MALAT1-spezifischen Antisense-Schnipsel die Metastasenbildung: In den Tierlungen fanden sich weniger und kleinere Krebsherde als bei Artgenossen, die den Wirkstoff nicht erhalten hatten.

„Rund 10 Jahre nachdem wir MALAT1 als prognostischen Marker bei Lungenkrebs entdeckt haben, verstehen wir jetzt, wie diese nicht kodierende RNA die Metastasierung beeinflusst. Darüber hinaus hat sich die RNA als mögliches Zielmolekül für eine innovative Therapie mit Antisense-RNAs herausgestellt“, so Diederichs Fazit.

Nach einer Mitteilung des Deutschen Krebsforschungszentrums, Heidelberg