

Originaltitel: Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, Mortimer P, Swaisland H, Lau A, O'Connor MJ, Ashworth A, Carmichael J, Kaye SB, Schellens JHM, De Bono JS: Inhibition of Poly(ADP-Ribose) Polymerase in Tumors from *BRCA* Mutation Carriers. The New England Journal of Medicine 2009; 361(2):123-134

Kommentierung:

Dr. med. K. Kast, Universitätsfrauenklinik Dresden, Prof. Dr. R.K. Schmutzler, Stiftungsprofessur „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ Universitätsfrauenklinik Köln

Kommentar: 27.09.09

Mit dieser Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass Tumore von Trägerinnen und Trägern einer Keimbahnmutation in Genen der Doppelstrangreparatur durch gezieltes Ausschalten der Einzelstrangreparatur in eine über Wochen und Monate anhaltende Remission überführt werden können. Da ein kleiner Teil der Kolonkarzinome ebenfalls auf Defekte in der Doppelstrangreparatur zurückgeführt wird, könnte die Behandlung mit einem PARP-Inhibitor auch für diese Subgruppe eine neue Therapieoption darstellen.

Trägerinnen einer Keimbahnmutation in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* erkranken mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 80% im Verlauf ihres Lebens an einem Mammakarziom. Zusätzlich ist das Risiko für ein Ovarialkarzinom erhöht. Männliche Mutationsträger haben ein gesteigertes Risiko für Prostatakarzinome und im Falle einer Mutation im *BRCA2*-Gen ein leicht erhöhtes Risiko für die Erkrankung an einem Mammakarzinom im höheren Lebensalter. Andere Tumore, wie Kolonkarzinome, sind selten. *BRCA1* erfüllt mehrere Funktionen, die der Aufrechterhaltung der Integrität des Genoms dienen. Weniger bekannt ist das Wirkungsspektrum von *BRCA2*. Beides sind jedoch Schlüsselproteine der DNA-Reparatur und insbesondere am Vorgang der Doppelstrangreparatur (homologe Rekombination) beteiligt. Einzelstrangdefekte dagegen werden unter Mitwirkung von PARP beseitigt. Wird PARP inhibiert resultiert aus der Persistenz des Einzelstrangdefektes im Verlauf des Zellzyklus die Entstehung eines Doppelstrangbruches an der Replikationsgabel. In *BRCA*-defizienten Zellen führt die fehlende Möglichkeit der Doppelstrangreparatur konsekutiv zur Einleitung der Apoptose und damit zum Untergang der Krebszellen¹.

Das neue Wirkprinzip der PARP-Inhibition könnte sich aber auch für nicht *BRCA*-assoziierte Tumore wirksam erweisen. Andere Gene, die maßgeblich am Vorgang der Doppelstrangreparatur beteiligt sind, sind z.B. ATM, CHK2 und RAD51. Eine

Keimbahnmutation im ATM-Gen führt zum Krankheitsbild der Ataxia Teleangiectasie, eine homozygote Mutation des CHK2-Gens, zur Fanconi Anämie. Es können aber auch spontane Mutationen im System der Doppelstrangreparatur im Verlauf der Tumorgenese auftreten und zur Karzinomentstehung beitragen. In Abhängigkeit davon, ob ein Schlüsselprotein der Doppelstrangreparatur betroffen ist, oder ein Protein, das die Effektivität des Reparaturvorgangs lediglich moduliert, kann die Möglichkeit zur Doppelstrangreparatur eingeschränkt oder vollständig unterbunden sein. Es ist anzunehmen, dass der Funktionsverlust von Genen der Doppelstrangreparatur durch Keimbahn- oder somatische Mutationen den Tumor in gleicher Weise für eine Behandlung mit PARP-Inhibitoren sensibilisiert. Von den Autoren wird daher die Entwicklung eines Tests gefordert, anhand dessen die Befähigung eines Tumors zur Doppelstrangreparatur überprüft werden kann. Damit wäre eine Voraussetzung zum Einsatz von PARP-Inhibitoren auch bei sporadischen Karzinomen geschaffen.

BRCA1- und *BRCA2* sind Tumorsuppressorgene. Ein Tumor entsteht nach der Zwei-Schritt- Theorie von Knudson erst durch Verlust der Heterozygotie (loss of heterozygosity, LOH), d.h. wenn beide Allele funktionslos geworden sind. Das erklärt die gute Verträglichkeit des neuen Wirkstoffes. Gesunde Zellen mit heterozygoter *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation, sind zur Doppelstrangreparatur noch befähigt. Durch PARP-Inhibitoren auftretende Einzelstrangdefekte können deshalb mittels homologer Rekombination repariert werden. Dagegen führt der Reparaturdefekt in homozygot *BRCA*-defizienten Tumoren zum Zelluntergang durch Apoptose.

Klinische Daten bestätigen damit erstmals, den anhand von in vitro Beobachtungen postulierten Mechanismus der „synthetic lethality“ⁱⁱⁱ. Dieser besteht aus einer fatalen Kombination von zwei ansonsten nicht zwingend zum Zelluntergang führenden Vorgängen. Hervorzuheben ist, dass die Monotherapie mit dem oral verfügbaren PARP-Inhibitor in mehr als der Hälfte aller *BRCA*-Mutationsträger ein klinisches Ansprechen ergab.

Durch Phase II Studien, an denen auch einige Zentren des Deutschen Konsortiums „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ beteiligt waren, konnte das Ansprechen einer Monotherapie mit Olaparib bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen sowohl für Ovarial- als auch für Mammakarzinome bestätigt werden. Die Ergebnisse dazu wurden von Tutt und Audeh et al. auf dem ASCO 2009 präsentiert^{iii,iv}. Eine darauf aufbauende Phase III-Studie wird derzeit konzipiert.

Eine Reihe weiterer aktueller Publikationen weisen auf eine Wirksamkeit der PARP Inhibitoren bei verschiedenen Tumorentitäten hin. Die Provokation von Doppelstrangbrüchen durch die zusätzliche Gabe eines Zytostatikums kann die Effektivität von PARP-Inhibitoren steigern. Darauf deuten noch nicht publizierte präklinische Studien hin. DNA-interkalierende Zytostatika wie Platine werden für besonders wirksam erachtet, da zur Beseitigung der durch sie verursachten DNA-

Schäden, der Reparaturvorgang der homologen Rekombination erforderlich ist. Neben ihrer Rolle in der Einzelstrangreparatur wird der Poly (ADP-Ribose) Polymerase aber auch eine Funktion in der Doppelstrangreparatur, der Organisation von Chromatindomänen, der Transkription und der Zellteilung zugeschrieben.

In einer ebenfalls auf dem diesjährigen ASCO präsentierten Phase II Studie konnte durch Hinzunahme des i.v.-applizierbaren PARP-Inhibitors BSI-201 eine Steigerung des Ansprechens einer Chemotherapie bestehend aus Cisplatin und Gemcitabine beim metastasierten, triple-negativen Mammakarzinom von 21 auf 62% gezeigt werden^v. Dieser Effekt konnte ohne eine Steigerung der Toxizität erreicht werden. Über die Hälfte aller *BRCA*-assoziierten Mammakarzinome sind triple-negativ. Darüber hinaus weisen triple-negative und *BRCA*-assoziierte Mammakarzinome gemeinsame klinische Charakteristika, wie ein besseres Ansprechen auf eine Chemotherapie im Vergleich zu Kontrollen auf. Entsprechend wurde auch in den USA eine Phase III Studie bereits initiiert.

Ein weiterer oral verfügbarer PARP-Inhibitor wird derzeit in Phase I Studien getestet. ABT-888 hat in präklinischen Studien eine gesteigerte Zytotoxizität in Zelllinien von Kolonkarzinomen gezeigt, die durch Mutationen in MRE11 oder RAD50 eine Mikrosatelliteninstabilität (MST) aufwiesen^{vi}. Bei etwa 15 % aller Kolonkarzinome finden sich Mikrosatelliteninstabilitäten, die überwiegend auf Mutationen in Genen zurückgeführt werden können, die an der Doppelstrangreparatur beteiligt sind. Weitere Studien zu PARP-Inhibitoren als Monotherapie und in Kombination mit Doppelstrangbruch induzierenden Zytostatika wären deshalb auch beim Kolonkarzinom viel versprechend.

Mit PARP-Inhibitoren steht für Tumore, die einen Defekt in der Doppelstrangreparatur aufweisen ein neuer Wirkstoff in Aussicht, der den Effekt einer Chemotherapie ohne relevante zusätzliche Nebenwirkungen verstärkt. Die vorliegende Studie belegt das anhand präklinischer Untersuchungen postulierte Therapieprinzip („proof of principle“) und stellt die Basis zur Dosisfindung des oral verfügbaren PARP-Inhibitors Olaparib dar.

ⁱ Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt AN, Johnson DA, Richardson TB, Santarosa M, Dillon KJ, Hickson I, Knights C, Martin NM, Jackson SP, Smith GC, Ashworth A. Targeting the DNA repair defect in *BRCA* mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005; 434:917-921

ⁱⁱ Ashworth A. A synthetic lethal therapeutic approach: poly(ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double-strand break repair. *J Clin Oncol* 2008; 26:3785-3790

ⁱⁱⁱ Audeh MW, Penson RT, Friedlander M, Powell B, Bell-McGuinn KM, Scott C, Weitzel JN, Carmichael J, Tutt A. Phase II trial of the oral PARP inhibitor olaparib (AZD2281) in *BRCA*-deficient advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(Suppl):15s [Abstr 5500]

Kommentar Expertenbeirat



^{iv} Tutt A, Robson M, Garber JE, Domchek S, Audeh MW, Weitzel JN, Friedlander M, Carmichael J. Phase II trial of the oral PARP inhibitor olaparib in BRCA-deficient advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(Suppl):18s [Abstr CRA501]

^v Pal SK, Mortimer J. Triple-negative breast cancer: Novel therapies and new directions. *Maturitas* 2009; 63:269-274

^{vi} Vilar Sanchez E, Chow A, Raskin L, Iniesta MD, Mukherjee B, Gruber SB. Preclinical testing of the PARP inhibitor ABT-888 in microsatellite instable colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(Suppl):15s [Abstr 11028]