

Durchfallmittel treibt Krebszellen in den Tod

In der Zellkultur wirkt das gängige Durchfallmittel Loperamid gegen Glioblastomzellen. Ein Forschungsteam der Goethe-Universität Frankfurt hat jetzt den Wirkmechanismus des Mittels aufgeklärt und damit gezeigt, wie der Wirkstoff die Behandlung von Hirntumoren unterstützen könnte, die schwer zu therapieren sind.

Hinweise darauf, dass das Durchfallmittel Loperamid in der Therapie von Hirntumoren eingesetzt werden könnte, fand die Arbeitsgruppe um Dr. Sjoerd van Wijk vom Institut für Experimentelle Tumorforschung in der Pädiatrie der Goethe-Universität bereits vor zwei Jahren. Nun entschlüsselte sie den Wirkmechanismus und eröffnet damit Optionen für neue Behandlungsstrategien.

Wenn Zellen sich selbst auffressen

Loperamid führt in bestimmten Tumorzellen zu einer Stressreaktion im Endoplasmatischen Retikulum (ER), dem Zellorganell, das für wesentliche Schritte der Proteinsynthese im Körper verantwortlich ist. Der Stress im ER löst dessen Selbstverdau aus: Es vernichtet sich quasi selbst. Dieser als Autophagie („Selbstverdau“) bezeichnete Mechanismus ist auch im normalen Stoffwechsel manchmal sinnvoll, um aus beschädigten oder überflüssigen Zellbestandteilen die wertvollen Anteile zu recyceln und somit das Überleben der [Zelle](#) etwa bei Nährstoffmangel zu sichern. Bestimmte Tumorzellen scheinen über Autophagie jedoch so viel Material abzubauen, dass sie nicht mehr überlebensfähig sind.

„Unsere Experimente mit Zelllinien zeigen, dass Autophagie bei [Glioblastom](#)-Hirntumoren die Behandlung unterstützen könnte“, so van Wijk. Das [Glioblastom](#) ist eine sehr aggressive und meist tödliche Krebsform bei Kindern und Erwachsenen, die schlecht auf Chemotherapeutika reagiert. Daher werden dringend neue Therapieansätzen gesucht. Die Arbeitsgruppe um van Wijk identifizierte jetzt einen wichtigen Faktor, der die ER-Stressreaktion mit dem Abbau des ER (Retikulophagie) verbindet: Der „Aktivierende Transkriptions-Faktor“ ATF4 wird sowohl bei ER-Stress als auch unter Loperamid-Einfluss vermehrt gebildet. Er löst den Abbau der ER-Membranen und damit des ERs aus.

Durchfallmittel löst Zelltod in Glioblastomzellen aus

„Wenn wir umgekehrt ATF4 blockieren, sterben nach Zugabe von Loperamid deutlich weniger Zellen einer Tumorzellkultur“, beschreibt van Wijk die Kontrollergebnisse. Außerdem konnte die Arbeitsgruppe unter dem Elektronenmikroskop die ER-Trümmer in Abbauzellen des Körpers nachweisen. „Der ER-Abbau, also die Retikulophagie, trägt sichtbar zum Zelltod von Glioblastom-Zellen bei“, so van Wijk. Zudem zeigte die Arbeitsgruppe, dass Loperamid in einer weiteren Zelllinie (embryonalen Maus-Fibroblasten) nur Autophagie, nicht jedoch den Zelltod auslöst. „Diese Autophagie ist in normalen Zellen harmlos – auch für die Einnahme als Durchfallmittel, denn Loperamid wirkt im Darm nur an besonderen Bindestellen und wird nicht wirklich aufgenommen durch Darmzellen“, erklärt der Forscher.

Wirkmechanismus auch für andere Krankheiten denkbar

Der Loperamid-induzierte Zelltod von Glioblastomzellen könnte helfen, neue Therapieansätze für die Behandlung dieser schweren Krebserkrankung zu entwickeln. „Unsere Erkenntnisse eröffnen aber auch neue spannende Möglichkeiten für andere Krankheiten, bei denen der ER-Abbau gestört ist, etwa Nervenzell- oder Demenz-Erkrankungen sowie weitere Tumorarten“, so van Wijk. Bevor Loperamid allerdings tatsächlich bei der Behandlung von Glioblastomen oder anderen Erkrankungen eingesetzt werden kann, ist noch einige Arbeit notwendig. So muss beispielsweise untersucht werden, wie Loperamid ins Gehirn transportiert werden und die [Blut-Hirn-Schranke](#) durchdringen kann. Hierfür kommen möglicherweise Nanopartikel in Frage. Die Frankfurter Arbeitsgruppe will nun weitere Retikulophagie-auslösende Substanzen identifizieren und untersuchen, wie sich die Wirkung von Loperamid verstärken lässt.

Die Arbeitsgruppe um Sjoerd van Wijk wird durch die Frankfurter Stiftung für krebskranke Kinder und den DFG-geförderten Sonderforschungsbereich SFB1177 “Molekulare und funktionale Charakterisierung der selektiven Autophagie” finanziell unterstützt. Die Arbeiten entstanden in Zusammenarbeit mit Dr. Muriel Mari, Prof. Dr. Fulvio Reggiori (Universität von Groningen, Niederlande) und Prof. Dr. Donat Kögel (Experimentelle [Neurochirurgie](#), Goethe-Universität Frankfurt).

Originalpublikation:

Svenja Zielke, Simon Kardo, Laura Zein, Muriel Mari, Adriana Covarrubias-Pinto, Maximilian N. Kinzler, Nina Meyer, Alexandra Stolz, Simone Fulda, Fulvio Reggiori, Donat Kögel und Sjoerd van Wijk: ATF4 links ER stress with reticulophagy in glioblastoma cells. Taylor & Francis Online <https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1827780>

MERKZETTEL

für das Gespräch mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt

Damit Sie viel aus dem Gespräch mit Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt mitnehmen, empfehlen wir Ihnen, Ihre Beschwerden, aber auch Ihre Behandlungsziele sowie alle Ihre Fragen zu notieren. Wichtig für das Arztgespräch ist eine Liste der **Medikamente oder Nahrungsergänzungsmittel**, die sie derzeit verwenden. Über eventuelle **Allergien und Unverträglichkeiten** sollten Sie Ihre Ärztin/Ihren Arzt ebenfalls immer informieren. Nutzen Sie hierfür unseren Vordruck „Meine Medikations- und Behandlungsübersicht“.

Meine Beschwerden und/oder Behandlungsziele

Meine Fragen

Folgende Themen/Studien möchte ich besprechen

Welches Thema beschäftigt Sie? Was haben Sie z. B. in aktuellen Studien gelesen?

Notieren Sie die wichtigsten Punkte des Arztgesprächs

So bemerken Sie schnell, ob Sie alles richtig verstanden haben und ob Fragen unbeantwortet blieben

Meine Notizen zum Gespräch am _____:

Weitere Tipps für das Arztgespräch finden Sie unter „Materialien für den Arztbesuch“