

## Das Biotechnologie und Life Sciences Portal Baden-Württemberg

16.06.2014

### Methadon vor letztem Karriereschritt als Krebsmittel

**Es beginnt mit einem überraschenden Zufallsfund im Labor. Als die Ulmer Chemikerin Claudia Friesen Leukämie-Zellen mit Methadon behandelt, sterben diese in kürzester Zeit. Einige Publikationen und sieben Jahre später wird die vormals exotische Substanz Methadon in einer klinischen Studie an Krebspatienten erprobt.**

Seit Heidelberger Studientagen beschäftigt sich die promovierte Chemikerin Claudia Friesen mit Tumortherapeutika. Als die Krebsforscherin, die seit 1998 am Uniklinikum Ulm arbeitet, im September 2007 zu Professor Erich Miltner ans Institut für Rechtsmedizin wechselt, sucht sie dort Anknüpfungspunkte zur Krebsforschung. Bei Drogen, deren zellschädigende Wirkung sie erforschen will, wird sie rasch fündig. Nicht nur das: Ein Vierteljahr später macht Friesen im Labor eine Entdeckung, die sie seither nicht mehr loslässt.

#### Überraschender Tod im Reagenzglas



Krebsforscherin Claudia Friesen verhilft Methadon womöglich zu einer weiteren Indikation. (© Pytlik/BioRegionUlm)

Als sie Leukämie-Zellen mit Methadon behandelt, sterben diese in kürzester Zeit. Der Befund erstaunt Friesen, denn die Droge ist nur als Schmerzmittel und Ersatzstoff in der Heroin-Therapie bekannt. Ansonsten ist die Datenlage dünn: Dass Methadon über Opioid-Rezeptoren seine schmerzstillende Wirkung entfaltet, weiß Friesen, und auch, dass Tumorzellen viele davon auf ihrer Oberfläche tragen.

Methadon hat die Leukämiezellen in den jähen Apoptose-Tod getrieben. Das erkennt Friesen schnell anhand der dafür typischen abgeschnürten membranumschlossenen Vesikel außerhalb der Krebszellen. Dass dieses zelluläre Selbstmordprogramm bei unkontrolliert wuchernden Krebszellen sehr oft gestört ist, weiß die Krebsforscherin natürlich. Ihr Jagdfieber ist geweckt.

2008 veröffentlicht sie ihre Erkenntnisse, sorgt in Fach- und Tagespresse für ein gewisses Aufsehen, wohl auch deshalb, weil sie aus dem Mainstream der Krebsforschung ragen. Dockt Methadon am Opioid-Rezeptor der Krebszelle an, setzt das den Apoptose-Zug in Gang: die Weichen werden auf Grün gestellt, indem proteinabbauende Enzyme (Caspasen-9 und -3) aktiviert werden. Hindernisse wie Bcl-xL und XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis protein) werden aus dem Weg

geräumt. Überdies lässt die Methadon-Gabe gesunde Zellen unbehelligt.

Was Friesen bislang weiß: Bindet die Droge an den Opioid-Rezeptor, werden inhibitorische G-Proteine aktiviert. Diese wiederum regulieren das zyklische Adenosinmonophosphat (cAMP) herunter, indem sie das Enzym Adenylatcyclase blockieren, was zur Folge hat, dass Chemotherapeutika sensitiviert werden.

#### Rätselhafte Opioid-Rezeptoren

Offenkundig spielen Opioid-Rezeptoren bei der Zelltodinduktion eine Schlüsselrolle, wenngleich die Forschung noch wenig über sie weiß. Sie finden sich bei Säugern und Menschen in Gehirn und Rückenmark; an sie binden körpereigene wie fremde Opioide wie Methadon. Sie weisen sieben Transmembrandurchgänge auf und finden sich häufig dort, wo Schmerz und

Gefühlsbewegungen wahrgenommen werden. Methadon bindet an die Opioid-Rezeptoren vom Typ  $\mu$ .

Krebszellen jeglichen Karzinom-Typs tragen sehr viele Opioid-Rezeptoren auf ihrer Oberfläche, deutlich weniger hingegen gesunde Zellen. Je mehr eine Tumorzelle davon hat, desto besser lässt sich die Apoptose auslösen. Hat sie davon besonders viele, kann Methadon allein sie in den Selbstmord treiben. Leider besitzen die meisten der untersuchten Tumorzelltypen nicht genug davon, hat Friesen herausgefunden. Allerdings können Methadon und Zytostatikum bei einer mittleren Rezeptoren-Dichte zusammenwirken und zu einer Wirkverstärkung führen.

Als die Versuche im Reagenzglas mit Patientenzellen (ex vivo) oder humanen Krebszelllinien das von Methadon ausgelöste Phänomen des Zelltodes bestätigten („Jede Zelle stirbt in Abhängigkeit vom Tumor unterschiedlich schnell“), wurde dies in einem Tiermodell überprüft. Der Tumor einer erkrankten Maus mit humanen Leukämiezellen wurde mit Methadon und einem Chemotherapeutikum behandelt. Mit Erfolg: Der Tumor stellt sein Wachstum ein, er schrumpft und verschwindet sogar.

### Positives Aufschaukeln macht Hoffnung für Klinik

Nicht nur das: Friesen beobachtet ein Phänomen, das ihre Erkenntnisse noch näher an die klinische Anwendung rückt (Friesen 2013): Bindet Methadon an den Opioid-Rezeptor, nimmt die Tumorzelle nicht nur viel mehr Zellgift auf als ohne Methadon, sondern schleust auch noch viel weniger davon aus. Umgekehrt erhöht das Zytostatikum die Zahl der Opioid-Rezeptoren in der Krebszelle, wodurch wieder mehr Methadon binden kann. Methadon und Zytostatikum vergrößern wechselseitig ihr zytotoxisches Potenzial. Diesen „doppelten Synergismus“ hat Friesen für einige Substanzklassen von Chemotherapeutika (u.a. Platinkomplexe, Anthrazykline) nachgewiesen.

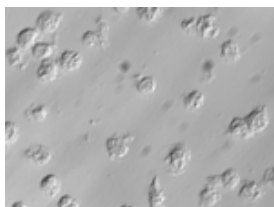
Dass diese zytotoxische "Aufschaukelei" Krebspatienten nutzen könnte, liegt für Friesen nahe. Benötigte eine sensitive Tumorzelle eine deutlich geringere Menge des Zytostatikums für denselben Effekt (Zelltod), ließen sich die Nebenwirkungen verringern. Möglicherweise ließen sich damit auch resistente Krebszellen wieder für Zellgifte empfänglich machen, sodass „austherapierte“ Patienten nochmals die Option einer Chemotherapie erhielten.

### Sogar Tumorstammzellen kapitulieren in vitro

Jüngst hat Claudia Friesens Arbeitsgruppe (Friesen 2014) abermals Methadon als Option für die Krebstherapie eindrucksvoll ins Spiel gebracht. Die Droge bricht nicht nur die Chemo- und Radioresistenz der Glioblastom-Zellen, sondern macht sie für das Zellgift Doxorubicin empfänglich, sodass sie in die Apoptose getrieben werden. Friesen gelang dies überraschenderweise auch mit den Stammzellen des Glioblastoms. Für dieses Projekt konnte sie auf Mittel der Deutschen Krebshilfe zurückgreifen. Glioblastom ist der häufigste bösartige Hirntumor bei Erwachsenen mit sehr schlechter Prognose. Er gilt derzeit als unheilbar.



Glioblastomzellen überleben die Behandlung mit einem Chemotherapeutikum. (© Friesen/Uniklinikum Ulm)



Methadon kann die Glioblastomzellen für Chemotherapeutika sensitivieren und die Apoptose induzieren, was ihnen die dafür typische granuliert Form gibt. (© Friesen/Uniklinikum Ulm)

Es gibt erste Fälle aus der Klinik, die Friesens Ergebnisse stützen. Bei einem Krebspatienten, der auf konventionelle Chemotherapien nicht mehr anspricht, stellten die Ärzte nach einer Palliativ-Chemotherapie bei zusätzlicher Gabe von Methadon einen unerwartet deutlichen Rückgang des Tumorzellvolumens fest, berichtet Friesen. Die Chemotherapie habe durch Methadon überraschenderweise wieder angesprochen. Mittlerweile seien einige Tumoren ganz verschwunden. Die Lebensqualität des Patienten habe sich durch Methadon drastisch verbessert.

Bei einem weiteren Krebspatienten, der trotz aller Therapien Leber-Metastasen entwickelte und parallel mit Methadon behandelt wurde, verschwanden die Metastasen. Ein Patient aus Florida mit kleinzelligem Bronchial-Karzinom, der Friesen kontaktierte, überlebte mit Methadon als Schmerzmittel statt der prognostizierten sechs Monate zwölf Jahre. Hinzu kommen positive Berichte aus Westfalen-Lippe, wo Methadon weit verbreitet erfolgreich von Palliativmedizinern

zur Behandlung der Peritonealkarzinose eingesetzt wird.

### Ulmer Uniklinikum startet klinische Studie

Inzwischen rückt die Fachwelt ein Stück von ihrer anfänglichen Skepsis ab, hat Friesen beobachtet. Auf dem Deutschen Krebskongress 2014 hat sie zu Methadon vorgetragen. Was vor sieben Jahren undenkbar schien, wird noch in diesem Jahr Realität: Professor Thomas Seufferlein, Ärztlicher Direktor der Klinik für Innere Medizin I am Universitätsklinikum Ulm, wird in Zusammenarbeit mit Professor Ralf-Dieter Hofheinz, Leiter des TagesTherapieZentrums am Interdisziplinären Tumorzentrum der Universitätsmedizin Mannheim, die von Claudia Friesen begonnenen Arbeiten in klinischen Studien fortführen. Ziel ist es, Methadon als zusätzliches Krebsmedikament, als ‚Chemosensitizer‘, als Chemotherapie-Verstärker beziehungsweise ‚Resistenzbrecher‘ für die konventionelle Therapie zu erproben.

In die klinische Studie eingeschlossen werden sollen unter anderem Patienten, die bei konventionellen Chemotherapien nicht mehr oder sehr schlecht ansprechen. Das Studiendesign ist noch nicht komplett erstellt, zunächst aber soll ein breitflächiges Patientenspektrum für verschiedene Tumorarten erfasst werden. Vorrangiges Ziel sei es, die Lebensqualität von Krebspatienten zu verbessern und sie für die Chemotherapie empfänglicher zu machen.

### Ein neuer zusätzlicher Helfer für herkömmliche Krebstherapie?

Aller positiven Zwischenergebnisse zum Trotz - die Krebsforscherin Claudia Friesen weiß, dass Methadon im Patienten an seine Grenzen stoßen wird. Es wird von der Dosis, der Verfassung der Patienten abhängen, mutmaßt die Forscherin. Dennoch wäre es aus Sicht der Patienten ein Erfolg, wenn mit Methadon ein neuer zusätzlicher Helfer für die konventionelle Krebstherapie bereit stünde.

Arbeit bleibt für Claudia Friesen über die klinische Studie hinaus noch genug. Denn sie will verstehen, welche molekularen Prozesse im Einzelnen in einer Tumorzelle ablaufen, wenn Methadon am Opioid-Rezeptor andockt. Dann gelingt es vielleicht, die Rolle des "Schaffners" Methadon aufzuklären, der die zelleigene Todesmaschinerie so wirkungsvoll in Gang setzt.

#### Literatur:

- Friesen, C. et al.: Methadone, Commonly Used as Maintenance Medication for Outpatient Treatment of Opioid Dependence, Kills Leukemia Cells and Overcomes Chemoresistance. *Cancer Research* 2008, 68, 6059-6064.
- Friesen, C. et al.: Cell death sensitization of leukemia cells by opioid receptor activation. *Oncotarget* 2013, 4, 655-690.
- Friesen, C. et al.: Opioidrezeptoraktivierung verstärkt Effektivität von Chemotherapeutika. *Ärztliches Journal Onkologie* 2013, 4, 26-27.
- Friesen, C. et al.: Opioid receptor activation triggering downregulation of cAMP improves effectiveness of anti-cancer drugs in treatment of glioblastoma. *Cell Cycle* 2014, 13(10), 1560-1570.

wp - 16.06.2014

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Ein Beitrag von:



### Zugehörige Dossiers

[Krebstherapie und Krebsdiagnostik](#)

### Weitere Informationen

[Rechtsmedizin Universität Ulm](#)

[http://bio-pro.de/magazin/wissenschaft/archiv\\_2014/index.html?lang=de](http://bio-pro.de/magazin/wissenschaft/archiv_2014/index.html?lang=de)