

Toch gerichte therapie voor “RAS-tumoren”?

RAS is één van de belangrijkste “kankereiwitten” (hoofdstuk 6). In normale cellen is het een schakelaar die wordt aangezet door een groeifactor die de cel stimuleert om te gaan delen. De groeifactor bindt aan een receptor aan de buitenkant van de cel. Deze receptor is een eiwit dat door de celwand steekt (hoofdstuk 13) en aan de binnenkant RAS activeert. Vervolgens zet RAS een serie reacties in gang die uiteindelijk leiden tot celdeling. RAS blijft slechts kort actief omdat het zichzelf steeds uitschakelt. In veel tumoren is het RAS-gen echter gemuteerd met als gevolg dat het RAS-eiwit zichzelf niet meer kan uitzetten. De schakelaar blijft permanent “aan” staan. Daardoor blijft het de celdeling stimuleren, ook als er geen groeifactor meer is.

Een geneesmiddel dat RAS blokkeert is daarom zeer gewenst. Geneesmiddelen hebben in het algemeen effect doordat ze als een sleutel in een slot passen in een holte van een eiwit (hoofdstuk 17). Die holte bevat bij voorbeeld het reactiecentrum voor een chemische reactie die door het eiwit wordt bevorderd, of het is de plek waar twee eiwitten in elkaar passen. De “sleutel” sluit de holte af als een soort kurk, waardoor de reactie niet meer plaatsvindt, of de eiwitten niet meer aan elkaar vast kunnen gaan zitten. RAS heeft echter niet zo’n holte. Toch leek het een Achilleshiel te hebben. Omdat het dicht bij de receptor moet zitten, hangt het aan de binnenkant tegen de celwand. Die celwand is vettig en daarom heeft RAS een soort staart van een vette substantie waarmee het in de celwand verankerd zit. Die vetstaart moet aan RAS gezet worden door een ander eiwit en die actie kan wel met een geneesmiddel worden geblokkeerd. Helaas was het resultaat teleurstellend. Er bleek namelijk nog een ander eiwit te zijn dat een ander type vetstaart aan RAS kan zetten en dat niet door het middel geblokkeerd wordt. Zo kon RAS toch verankerd worden in de celwand en zijn functie blijven vervullen, en bleef de tumor gewoon groeien.

Nu lijkt echter toch een oplossing in zicht. Een RAS eiwit kan niet door de cel vervoerd worden omdat het door die vetstaart niet goed oplosbaar is. RAS wordt daarom naar de celwand gebracht door een transporteiwit met een vette diepe holte waarin de vetstaart past. Zo wordt de staart afgeschermd terwijl de twee eiwitten, aan elkaar vastzittend, gezamenlijk door de cel bewegen. Er is nu een stof gemaakt die als een sleutel in deze vette holte past. Daardoor wordt dit transport onmogelijk. Die stof remde in muizen inderdaad de groei van tumoren met een RAS-mutatie. Er moet nog wel aan gesleuteld worden voordat het bij de mens kan worden toegepast. En wie weet heeft de cel ook voor dit transport een reservesysteem achter de hand, ofschoon daar geen aanwijzingen voor zijn. Het is dus niet helemaal zeker dat dit middel gaat werken. Het is echter wel voor het eerst in de dertig jaar nadat de RAS mutatie werd ontdekt dat we een beetje optimistisch kunnen zijn over blokkering van dit eiwit. Het belang is duidelijk, want het gemuteerde RAS is essentieel voor de groei van 30% van de menselijke tumoren, waaronder veel agressieve vormen zoals kanker van alvleesklier en een deel van de tumoren van long en darm.

De actie van RAS kan ook geblokkeerd worden door remming van eiwitten die door RAS geactiveerd worden. Dat gebeurt in een serie opeenvolgende activaties die een “signaalpad” wordt genoemd. Zo activeert RAS het eiwit RAF dat op zijn beurt MEK activeert (hoofdstuk 19). Er is een geneesmiddel dat MEK blokkeert en dit signaal van RAS dus remt. Een probleem is echter dat RAS meerdere signaalpaden activeert waardoor de cel de remming van MEK toch kan overleven. Bovendien wordt deze therapie gehinderd door de inherente flexibiliteit van cellen, die proberen signalen in balans te houden. Dat is een algemene eigenschap van cellen, en dus ook van kankercellen. Het wegvallen van het MEK-signaal wordt door de cel gecompenseerd door een ander signaalpad te versterken. Dit blijkt in dit geval te gebeuren door het aantal van een bepaald type groeifactorreceptor te vergroten, gewoon door er meer van te maken. Meer receptoren betekent meer signaal, en wel

zodanig dat de cel blijft leven en blijft groeien. Het mooie is dat er ook al een geneesmiddel is dat van deze receptor de functie blokkeert. In combinatie met de MEK-remmer lijkt dit nu wel effect te hebben. Ook hier moet nog blijken of het werkt bij mensen.

Een iets andere maar vergelijkbare combinatietherapie kan belangrijk worden voor melanoom, de agressieve vorm van huidkanker die ontstaat uit pigmentcellen. Ongeveer 60% van de melanomen heeft een mutatie in het gen van het eiwit RAF waarvoor een blokkerend geneesmiddel beschikbaar is (hoofdstuk 19). Dat middel heeft dus geen effect op de overige 40%, waarvan een deel een RAS-mutatie heeft. Ook hier heeft remming van alleen MEK geen effect, maar wel in combinatie met een blokkade van een ander eiwit. Dit is betrokken bij de regulering van het celdelingsproces, dus van de verschillende stappen die een cel moet doorlopen voordat het uiteindelijk kan delen. Tot voor kort was hiervoor geen remmer beschikbaar maar er is nu een geneesmiddel dat wel goed lijkt te werken, in combinatie met de MEK-remmer. Kortom, er zijn veel ontwikkelingen die enig optimisme rechtvaardigen over gerichte behandeling van vormen van kanker waarvoor dat nog niet mogelijk is. Juist omdat het gaat om een groot percentage van het totaal aantal gevallen van kanker, en ook nog de meest akelige, is dit mogelijk heel goed nieuws.