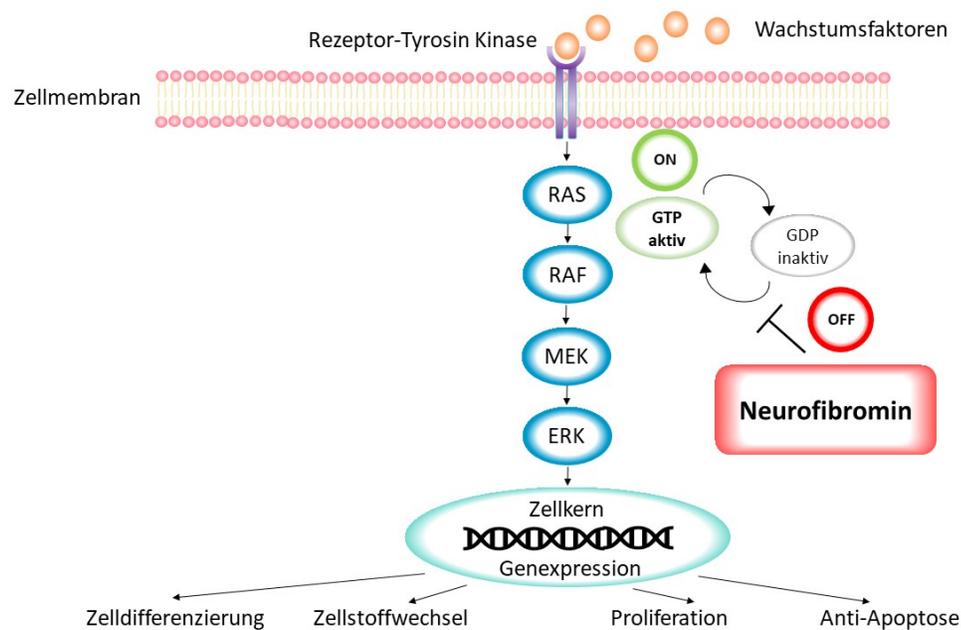


MEK-Inhibitor Selumetinib / Wirkungsmechanismus

In der Therapie der Neurofibromatose Typ 1 wurde ein wichtiger Meilenstein erreicht: Der MEK-Inhibitor Selumetinib (Handelsname Koselugo) ist seit Juli 2022 in der Schweiz zur Behandlung von nicht-operablen plexiformen Neurofibromen bei Kindern und Jugendlichen von 3 bis 18 Jahren zugelassen. In diesem Dokument wird näher auf den Wirkungsmechanismus von Selumetinib eingegangen.

Die Wachstumsprozesse im Körper werden gesteuert durch Energiezufuhr, d.h. wenn wir Nahrung aufnehmen, wird der Zellstoffwechsel angekurbelt. Entsprechend wird der Zellstoffwechsel gebremst, wenn wir fasten. Es gibt unzählige Signalwege, welche das Zellwachstum steuern. Bei der NF1 spielt der sogenannte RAS-RAF-MEK-ERK-Signalweg eine wichtige Rolle.

Abbildung 1: Zellstoffwechsel des RAS-RAF-MEK-ERK Signalweges unter normalen Bedingungen

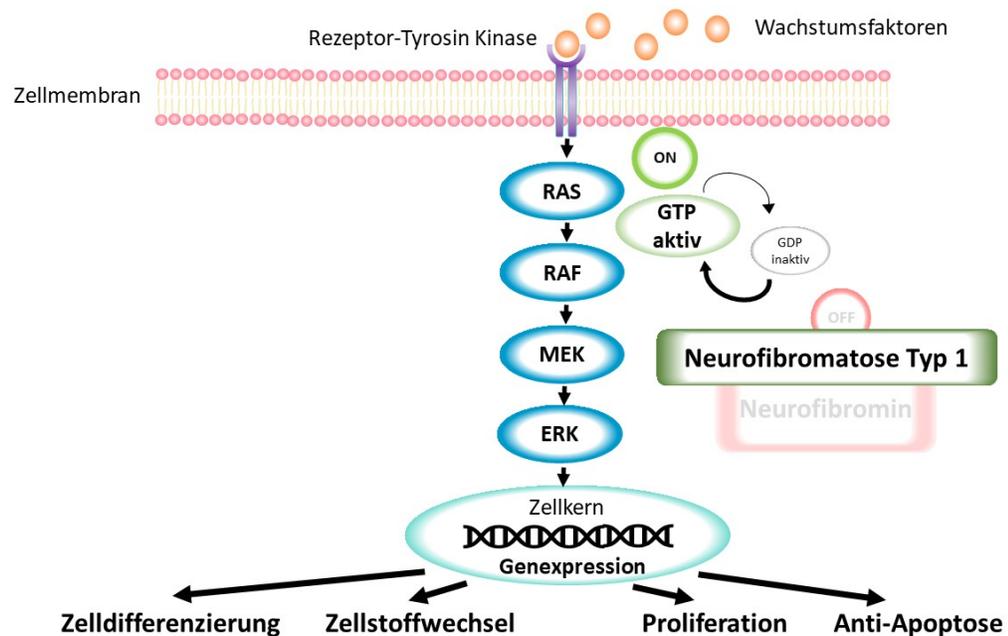


Beschreibung der Prozesse des RAS-RAF-MEK-ERK Signalweges von oben nach unten: Die Zelle erhält von ausserhalb der Zellmembran Signale durch Botenstoffe wie Wachstumsfaktoren, welche mittels Schlüssel-Schloss-Prinzip an die Rezeptoren in der Zellmembran, den sogenannten Rezeptor-Tyrosin Kinasen, andocken. Dieses aktiviert das Protein RAS, welches die Signalkaskade in Gang bringt.

Das Molekül GTP (Guanosintri-phosphat) liefert hierzu die Energie und schaltet die Signalkaskade an (ON). Nach Abgabe der Energie geht das GTP in seine inaktive Form GDP (Guanosintri-phosphat) über. Der Signalweg ist somit wieder «ausgeschaltet» (OFF).

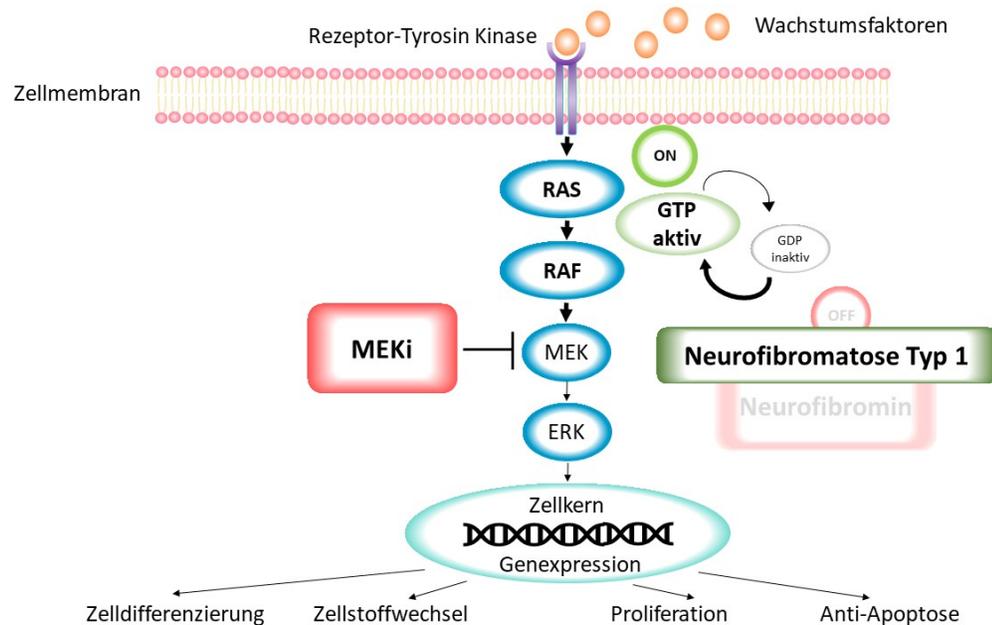
Neurofibromin ist ein Protein, welches die Bildung von GTP direkt unterbinden kann. Mit diesem ON/OFF Prinzip bleibt das Zellwachstum im Gleichgewicht. In der Folge werden in einer Kettenreaktion die Proteine RAF, MEK und ERK nacheinander aktiviert, die Information für Wachstum an den Zellkern übermittelt und die Genexpression aktiviert. In diesem Prozess werden diejenigen Proteine hergestellt, welche für das Zellwachstum gebraucht werden - auch wird der Zellabbau gehemmt (Anti-Apoptose).

Abbildung 2: Zellstoffwechsel bei Vorliegen einer Neurofibromatose Typ 1



Bei Vorliegen einer Neurofibromatose ist das NF1 Gen mutiert, welches für die Herstellung des Neurofibromins gebraucht wird. Je nach Mutation funktioniert das Protein teilweise oder gar nicht. Ohne richtige Steuerung des Neurofibromins bleibt GTP verstärkt aktiviert, und es kommt zu einer Enthemmung des Zellstoffwechsels über RAF, MEK und ERK, damit mehr Genexpression und mehr Zellwachstum.

Abbildung 3: Wirkungsmechanismus von MEK-Inhibitoren



MEK-Inhibitoren (z. B. Selumetinib) können auf der Ebene des Proteins MEK direkt die Signalkaskade hemmen. Nach wie vor sind RAS und RAF weiter oben verstärkt aktiv, aber in der nachfolgenden Signalkaskade ab der Ebene von MEK wird die Enthemmung wieder aufgehoben. Das Zellwachstum kommt in ein besseres Gleichgewicht in Richtung Normalzustand.

(Autorin: Dr. med. Patricia Dill)