



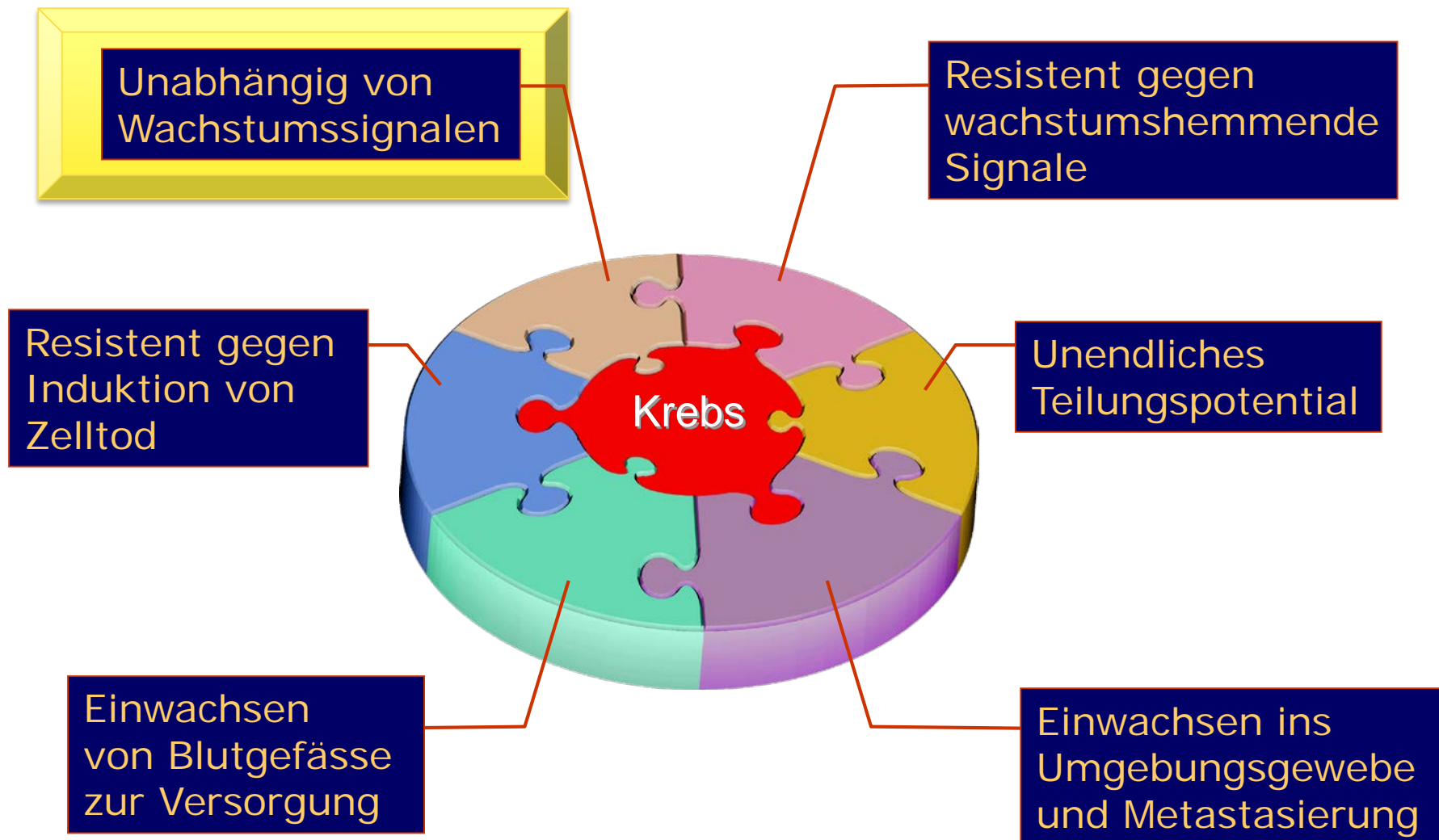
Aktuelle Krebsforschung bei zielgerichteten Therapien

**Das Verstehen der Tumorbiologie
kann uns helfen zu erkennen wo
Krebszellen verwundbar sind!**



© 2011 - www.kollektiva.com

Was zeichnet eine Krebszelle aus?



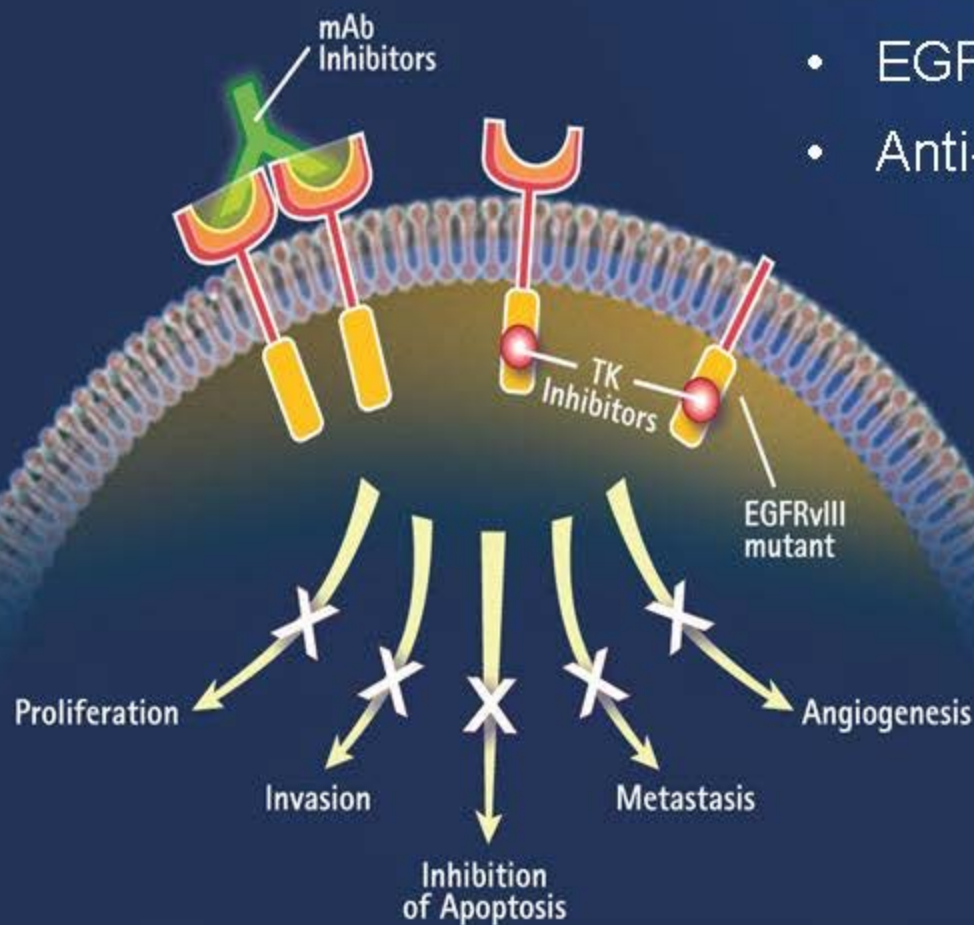
Beispiel 1: Epidermal Wachstumsfaktorrezeptor

Tumor type	% EGFR expressing tumors
Head and neck	80-100
Renal	50-90
Lung	40-80
Breast	14-91
Colon	25-77
Ovarian	35-70
Prostate	39-47
Glioma	40-63
Pancreas	30-50
Bladder	31-48



Außerdem:
10-30% der Lungenkrebsfälle
haben eine EGFR Mutation

The EGFR Axis

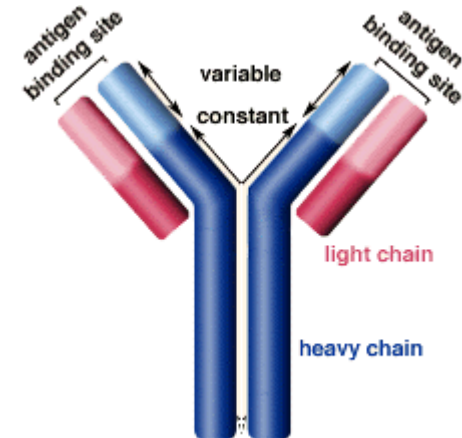


Inhibition Strategies:

- EGFR-Tyrosine Kinase inhibitors
- Anti-EGFR Antibody inhibitors

Antikörper-Therapie

Antikörper sind Plasmaproteine des Immunsystems, die spezifisch (körperfremde) Moleküle erkennen und dann eine Immunantwort auslösen.



Wozu werden die Antikörper verwendet?

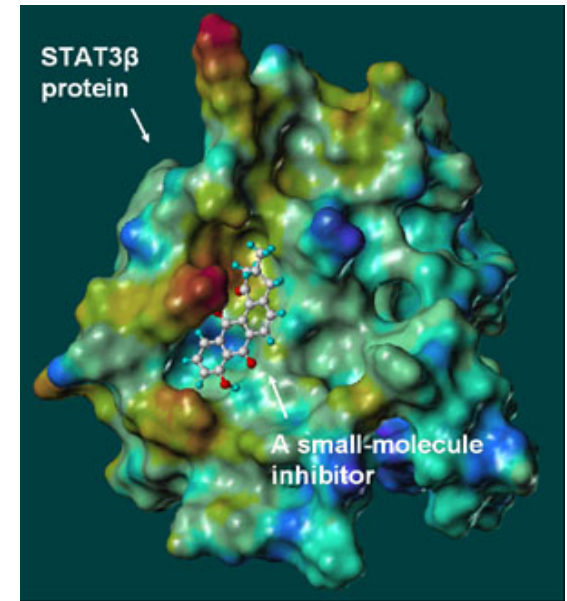
- Auslösen einer Immunantwort gegen Tumorzellen
- Transport von Toxinen, radioaktiven Partikeln u.a. zum Tumor
- Abbinden von Bindungsstellen (Immuntherapie)
- Abfangen von angiogenese-fördernden Proteinen

Tyrosinkinase Inhibitoren

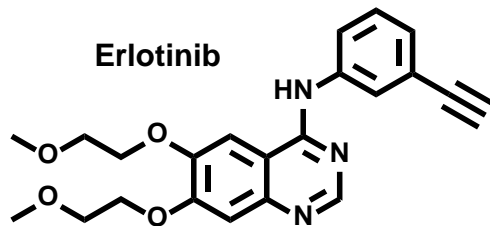
Sind kleine synthetische Moleküle, die gezielt an bestimmte (Oberflächen)proteine binden und so ihre Funktion hemmen.

Welche werden klinisch verwendet?

- Das allererste: Gleevec (Imatinib Mesylat) in Philadelphia Chromosom-positiven CML Patienten
- Heute > 20 für verschiedenste Tumorerkrankungen zugelassen
- z.B. Lungen-, Brust-, Nierenzellkarzinom etc.



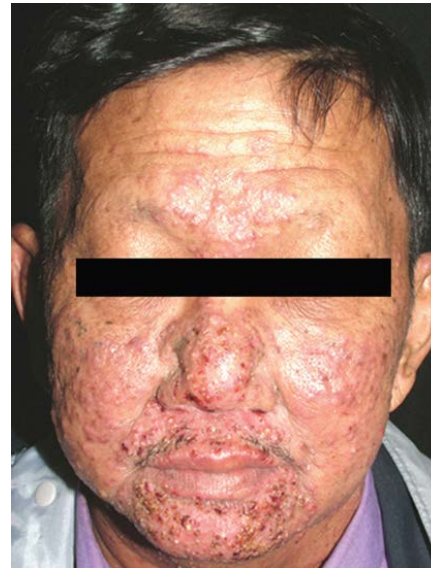
Neue Wirkmechanismen – neue Nebenwirkungen



Zugelassen bei: Lungenkrebs und
Bauchspeicheldrüsenkrebs

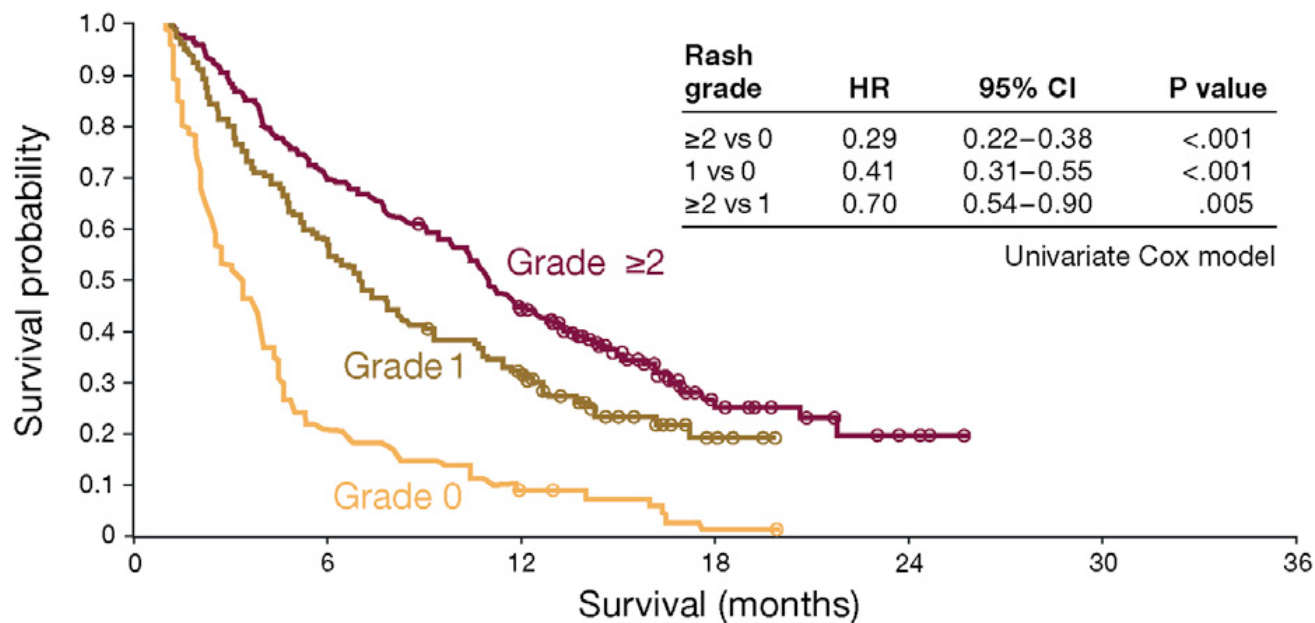
Allerdings:

- **Hautausschläge in 50-100% der Patienten**
- **Aber nur Abbruch der Therapie in 10% der Fälle**



Korrelation: Nebenwirkungen mit Ansprechen

Grade	Number of patients	Median survival (months)
0	86	3.3
1	135	7.1
≥2	223	11.1

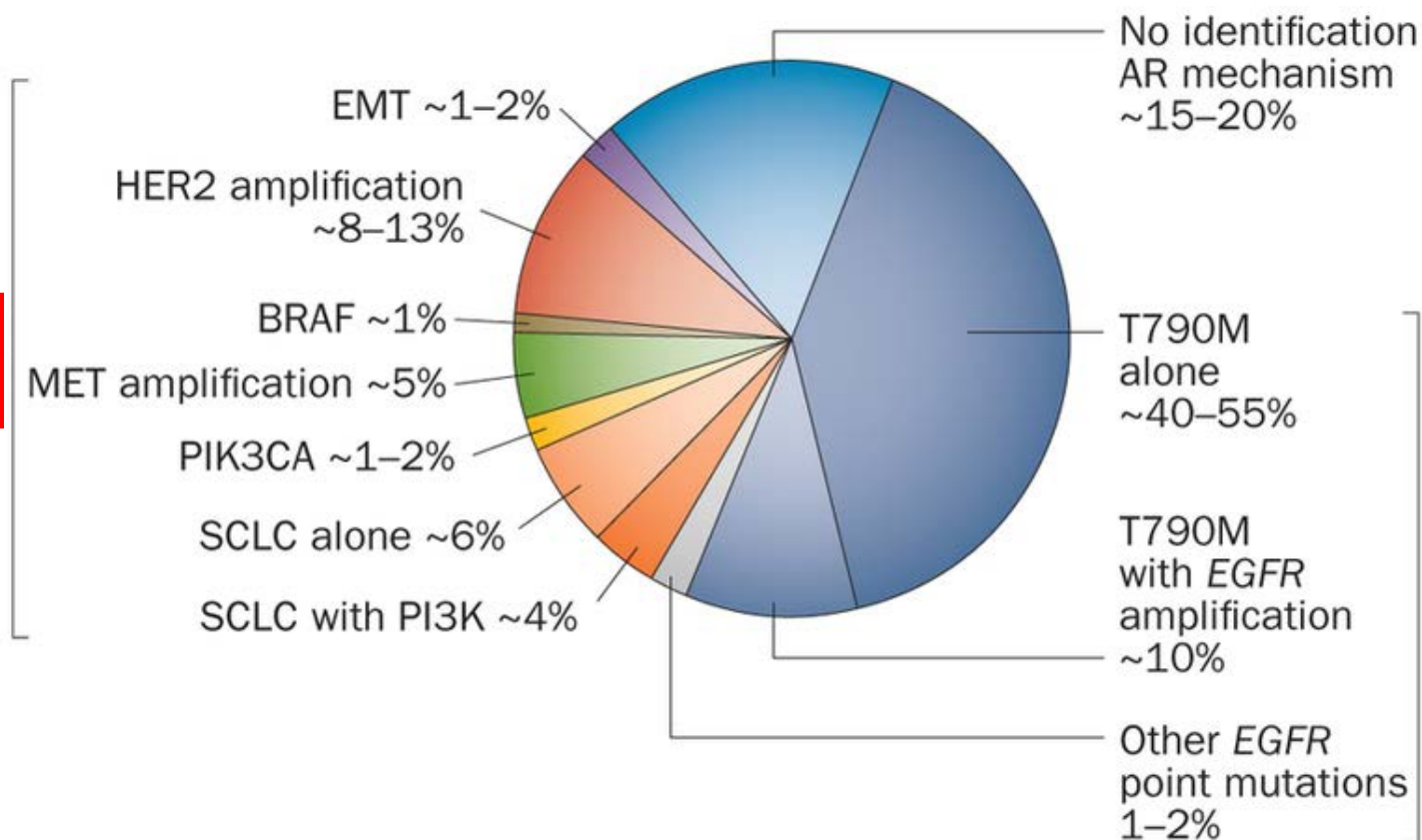


Resistenz gegen zielgerichtete Therapie

- Veränderung des Zielmoleküls
- Alternatives Aktivieren von Wachstumssignalen
- Entkoppeln des Signalwegs unterhalb des Zielmoleküls
- Aktivieren von allgemeinen Schutzmolekülen z.B. Transporter

Resistenzmechanismen Beispiel: Erlotinib

a



Alternatives
Aktivieren
~20%

Veränderung
des EGFR
Moleküls
~60%

Nächste Schritte: Therapie effektiver und tumorspezifischer machen

- Mutations-spezifische Inhibitoren
- Tumor-spezifisch aktivierbare Inhibitoren
- Kombinationstherapie
- Nanoformulierungen?