

#### 4. Zusammenfassung und Fazit

Die beiden Wachstumsfaktorrezeptoren EGFR und IGF-1R sind als Zielproteine für neuartige, zielgerichtete Krebstherapien aus verschiedenen Gründen interessant. Zum einen sind beide Rezeptoren in vielen Tumoren überexprimiert oder besitzen aufgrund von Mutationen eine unphysiologisch hohe Aktivität. Da gerade die Aktivität dieser beiden Wachstumsfaktorrezeptoren eine wichtige Rolle bei der Tumorentstehung und -progression spielt, bieten Inhibitionen auf der Ebene der Rezeptoraktivierung bzw. Hemmungen der vorhandenen Rezeptoraktivität interessante Behandlungsstrategien für innovative Tumortherapieansätze. Zum anderen könnten sich neue Möglichkeiten für nebenwirkungsärmere und patientenverträglichere Therapien eröffnen, da Wachstumsfaktorrezeptor-basierte Ansätze im Gegensatz zu den konventionellen palliativen Behandlungsmethoden mit Zytostatika und/oder Bestrahlung eine größere Zielgerichtetheit und Selektivität aufweisen.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirksamkeit der zielgerichteten Blockade von EGFR und IGF-1R an verschiedenen gastrointestinalen Tumorentitäten überprüft, die bislang in diesem Zusammenhang noch nicht untersucht worden sind. Hierbei konnte der Nachweis der *in-vitro*-Wirksamkeit dieses Therapiekonzepts gezeigt werden. Durch die zusätzliche Charakterisierung der beteiligten Signaltransduktionswege erweitern die Untersuchungsergebnisse außerdem das Verständnis hinsichtlich der Bedeutung von EGFR- und IGF-1R-Inhibitionen zur Proliferationskontrolle gastrointestinaler Karzinome.

So konnte gezeigt werden, dass die Blockade von EGFR und IGF-1R durch spezifische EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren oder durch monoklonale Antikörper das Wachstum der Tumorzellen von hepatozellulären, kolorektalen, ösophagealen und neuroendokrinen gastrointestinalen Karzinomen inhibiert, und dass daran Apoptose und/oder Zellzyklusmodulationen beteiligt sind. Aus dem Wissen um die beteiligten Signalwege lassen sich wichtige Schlussfolgerungen für mögliche kombinationstherapeutische Ansätze ableiten, bei denen die Wachstumsfaktorrezeptor-basierten Inhibitionen mit Arzneistoffen kombiniert

werden, die in der Therapie der jeweiligen Tumoren bereits etabliert sind. In diesem Zusammenhang konnte herausgearbeitet werden, dass EGFR- und IGF-1R-Inhibitoren das Potenzial besitzen, die Wirkung konventioneller Chemotherapeutika (über-)additiv zu steigern. Diese Eigenschaft könnte sie daher in besonderem Maße für kombinations-therapeutische Ansätze zur dringend benötigten effizienteren medikamentösen Therapie gastrointestinaler Tumoren qualifizieren.

Ferner wurde die Transaktivierung des EGFR durch Aktivierung des IGF-1R nachgewiesen. Der interessante Ansatz einer kombinierten Inhibition der beiden miteinander interagierenden Wachstumsfaktorrezeptoren wurde weiter verfolgt und es konnte gezeigt werden, dass die simultane Blockade von EGFR- und IGF-1R zu einer (über-)additiven Steigerung der antiproliferativen Wirksamkeit führt.

Auch die Möglichkeit eines dualen Angriffs an einem Wachstumsfaktorrezeptor zur Wirkungssteigerung wurde untersucht. So konnte am Beispiel des EGFR gezeigt werden, dass die simultane Wachstumsfaktorrezeptor-Inhibition mittels Tyrosinkinaseinhibitor und monoklonalem Antikörper zu einer deutliche Zunahme der antiproliferativen Effektivität bei den untersuchten gastrointestinalen Karzinomzellmodellen führt.

Zur Übertragbarkeit der an Zelllinien gewonnenen Ergebnisse wurden zudem Untersuchungen an Primärzellkulturen aus Biopsaten/Resektaten von humanen kolorektalen-, neuroendokrinen- und ösophagealen Karzinomen durchgeführt, welche im Vergleich zur ausschließlichen Verwendung humaner Zelllinien ein patientennäheres Untersuchungsmodell darstellen. Die besondere Notwendigkeit und das prädiktive Potenzial derartiger Testungen wurde dadurch unterstrichen, dass trotz des grundsätzlich guten Ansprechens auf die Behandlungen deutliche individuelle Sensitivitätsunterschiede bis hin zur relativen Unsensitivität einzelner Proben beobachtet wurden. Insofern erscheint die vorgestellte Methode zur *in-vitro*-Testung an Primärkulturzellen als eine einfache und praktikable Möglichkeit zur Einschätzung, ob ein individuelles Therapieansprechen zu erwarten ist.

**Fazit:**

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die hier vorgestellten Ergebnisse eindeutig belegen, dass EGFR- und IGF-1R vielversprechende Zielstrukturen für innovative und zielgerichtete Therapieansätze bei gastrointestinalen Tumoren sind.

Mit dieser Arbeit konnte somit ein erster Beitrag zum besseren Verständnis der zugrunde liegenden Wirkmechanismen und der antiproliferativen Potenz von EGFR- und IGF-1R-basierten Therapieansätzen bei gastrointestinalen Tumoren geleistet werden. Die vorgestellten Ergebnisse eröffnen vielfältige Anknüpfungspunkte für weiterführende Untersuchungen - insbesondere hinsichtlich kombinationstherapeutischer Ansätze und der Möglichkeit, die antiproliferative Effektivität der Therapie durch die duale Blockade eines Rezeptors bzw. durch die gleichzeitige Blockade der beiden interagierenden Wachstumsfaktorrezeptoren zu erhöhen.

Das Ziel künftiger Überprüfungen wird es jedoch zunächst sein müssen, die *in-vivo*-Tauglichkeit der hier vorgestellten Ansätze zu verifizieren. Die vielversprechenden *in-vitro*-Ergebnisse dieser Arbeit lassen die berechtigte Annahme zu, dass dies gelingen kann.