

6 ZUSAMMENFASSUNG

Der epidermale Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) ist ein interessantes *Target* für neuartige, zielgerichtete Krebstherapien. Überexpression und/oder unphysiologisch gesteigerte Aktivität des EGFR sind für viele Tumorentitäten beschrieben und besitzen eine funktionelle Bedeutung für die Entstehung und Progression der Tumore. Seit kurzem stehen zur Inhibition des EGFR bzw. der ihm nachgeschalteten mitogenen Signalwege drei Arzneistoffe zur Verfügung. Zum einen die Inhibitoren der intrazellulären Tyrosinkinase des Rezeptors (TKIs) Gefitinib (IressaTM) und Erlotinib (TarcevaTM), zum anderen der gegen die liganden-bindende Domäne des Rezeptors gerichtete monoklonale Antikörper Cetuximab (ErbixTM). Ziel dieser Arbeit war es, das Konzept der EGFR-Inhibition am Modell des hepatozellulären Karzinoms (HCC) sowie des Ösophaguskarzinoms zu evaluieren. Hierzu wurden Experimente an zwei hepatozellulären- und drei Ösophaguskarzinomzelllinien sowie an Primärzellkulturen von Ösophaguskarzinomen durchgeführt.

In allen Zelllinien wurde die Expression des EGFR nachgewiesen. Eine Blockade des EGF-Rezeptors durch Gefitinib und Erlotinib sowie Cetuximab hemmte das Wachstum der Tumorzellen signifikant. Die antiproliferativen Effekte der EGFR-Inhibition beruhten auf einer Induktion sowohl von Zellzyklusarrest am G₁/S-Kontrollpunkt als auch von mitochondrienabhängiger Apoptose.

Darüber hinaus wurden die Mechanismen der durch EGFR-Inhibition induzierten Apoptose und des Zellzyklusarrests untersucht: Über eine Hemmung der ERK1/2- sowie der STAT-Aktivierung kommt es zu transkriptionellen Veränderungen Apoptose und Zellzyklusrelevanter Gene. Apoptoseinhibierende Mitglieder der Bcl-2-Familie wurden supprimiert, während apoptoseinduzierende Caspasen und gadd, welche auch mit Zellzyklusarrest assoziiert werden, überexprimiert wurden. Die Zellzyklusinhibitoren p21^{Waf1/CIP1} und p27^{Kip1} wurden überexprimiert, der Zellzykluspromoter Cyclin D1 hingegen supprimiert.

Zusätzlich konnte die Expression des insulin-ähnlichen Wachstumsfaktorrezeptors 1 (IGF-1R) gezeigt, die Transaktivierung des EGFR durch IGF-1R-vermittelte mitogene Stimuli nachgewiesen und die Hemmung dieses „*cross-talks*“ durch EGFR-TKIs demonstriert werden. Auf der Grundlage dieser Untersuchungen konnte eine wichtige Strategie zur Überwindung von Resistenzen gegenüber anti-EGFR-basierten Therapien konzipiert werden, da der IGF-1R über kompensatorische Mechanismen der EGFR-Inhibition entgegen wirken kann.

Die Untersuchung der Signaltransduktion lieferte darüber hinaus wertvolle Ansatzpunkte für das Design künftiger kombinationstherapeutischer Ansätze. So wurde die Wirkung

konventioneller Chemotherapeutika durch gleichzeitige EGFR-Inhibition verstärkt. Ebenfalls führte die simultane Blockade von EGFR und IGF-1R, als auch ein dualer Angriff am EGF-Rezeptor zu einer Potenzierung der Einzelwirkungen.

Die Übertragbarkeit der in dieser Arbeit am Modell des HCC erarbeiteten Ergebnisse auf das Ösophaguskarzinom legt nahe, dass es sich nicht um zelltypspezifische Effekte handelt, sondern unabhängig vom Tumormodell auftretende Wirkmechanismen, die daher auch für weitere Tumorentitäten Gültigkeit besitzen könnten.

Die Blockade des EGFR stellt somit einen vielversprechenden neuartigen Ansatz zur Behandlung des HCC und des Ösophaguskarzinoms dar. Die Therapiemöglichkeiten beider Tumorentitäten könnten somit um das Konzept der EGFR-Inhibition erweitert werden. Künftig sollte durch *in-vivo*-Untersuchungen sowie klinische Studien die Anwendbarkeit des hier vorgestellten Ansatzes evaluiert werden.