

A microscopic view of various bacteria, including rod-shaped and spiral-shaped organisms, set against a dark background. The bacteria are illuminated with a blue-green light, giving them a glowing appearance.

Neue, zielgerichtete Krebstherapien: Antikörper und Hemmstoffe der Signalwege

Priv.-Doz. Dr. Roland Repp
Medizinische Klinik V
Klinikum am Bruderwald
Sozialstiftung Bamberg

Therapiemöglichkeiten bei bösartigen Erkrankungen

Chirurgie

Radiotherapie

Chemotherapie

Hormontherapie

Immuntherapie / Targeted Therapy

Signaltransduktionshemmer / Targeted Therapy

Ziele jeder neuen Krebsbehandlung

- 1. Verbesserung der Behandlungsergebnisse**
- 2. Verbesserte Verträglichkeit
(Schonung des gesunden Gewebes)**

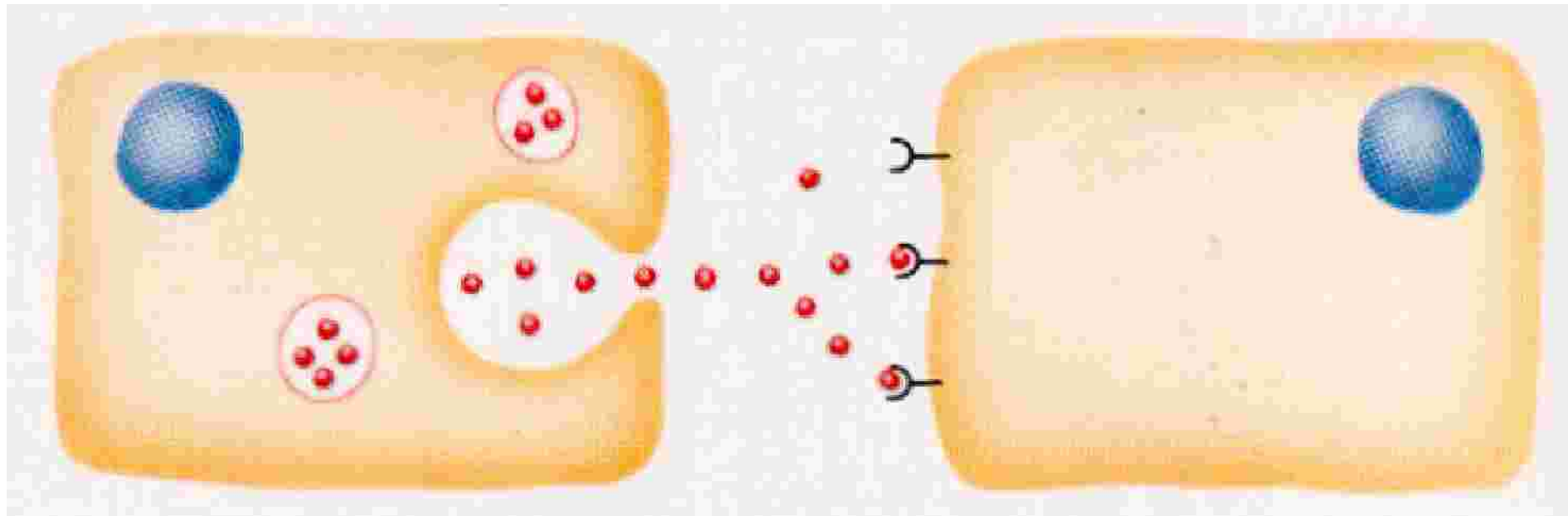
Entwicklung zielgerichteter Krebsmedikamente

- Gibt es Merkmale der Tumorzellen, die gesunden Zellen fehlen?
 - Strukturen an der Zelloberfläche
 - besondere Stoffwechselwege in der Zelle
- Was bringt die Tumorzelle dazu, sich ständig zu teilen und zu vermehren?
- Was benötigt die Tumorzelle für dieses Wachstum?

Chemotherapie: Hemmung der Zellteilung, rascher teilende Zellen werden stärker geschädigt

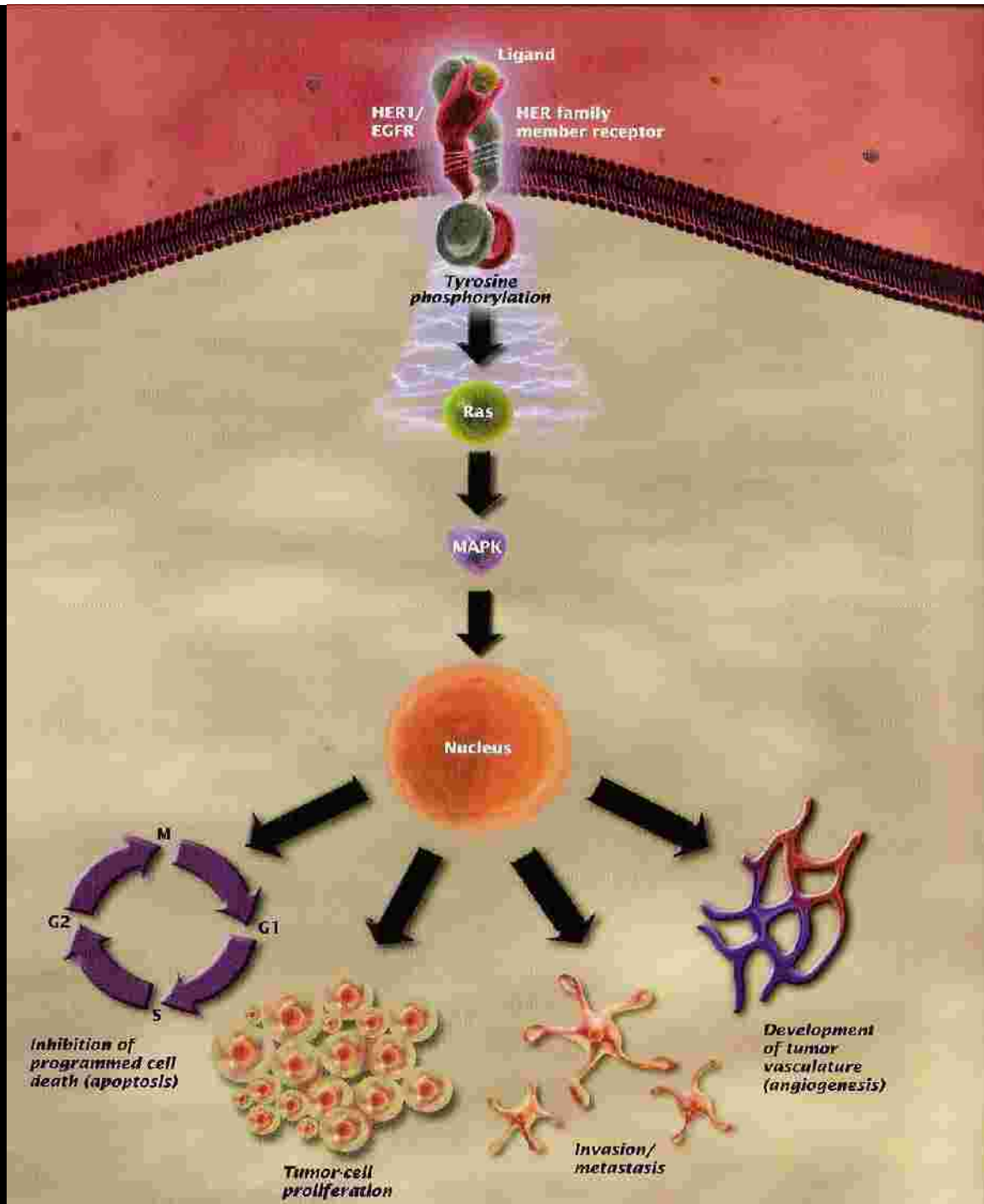
Zielgerichtete Therapie: Eine Besonderheit der Tumorzelle wird gezielt blockiert, Medikamente werden gezielt hierfür entwickelt

Botensstoffe (Zytokine) können Wachstum von Tumorzellen beeinflussen

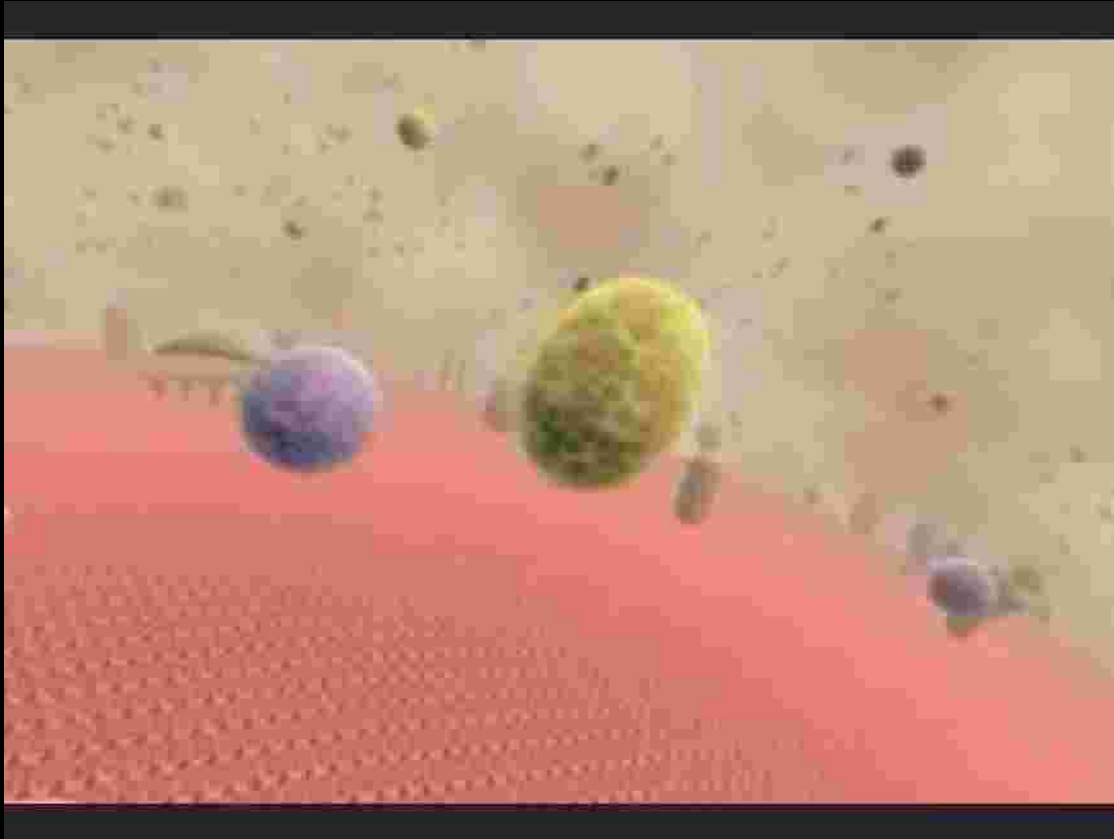


Sezernierende Zelle
produziert
Wachstumsfaktoren

Zielzelle mit Rezeptoren



Wachstumsfaktoren stimulieren Tumorzellen



Blockade des Stoffwechselweges durch:

- **Kleine Moleküle** („small molecules“) hemmen Tyrosinkinaseaktivität des Rezeptors
- **Antikörper blockieren den Rezeptor**
- **Antikörper blockieren den Wachstumsfaktor**

Zielgerichtete Therapie mit kleinen Molekülen

Erstes zugelassenes Medikament
November 2001: Imatinib (Glivec®)



Zielgerichtete Therapeutika in der Onkologie

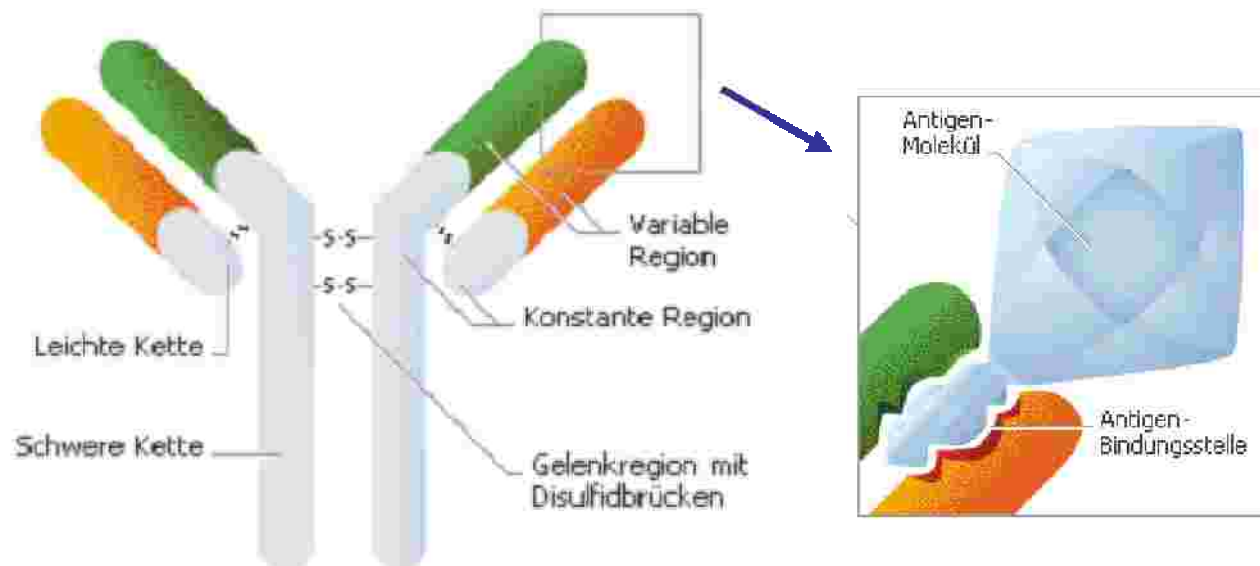
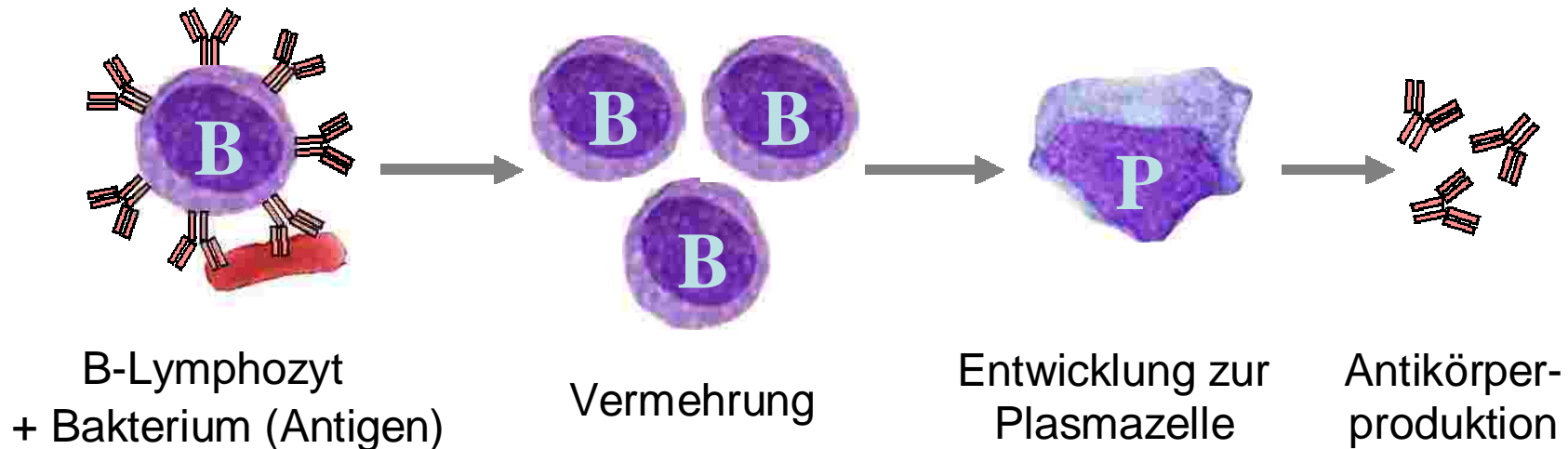
Antikörper:

Avastin[®]: Bevacizumab
Erbitux[®]: Cetuximab
Herceptin[®]: Trastuzumab
MabCampath[®]: Alemtuzumab
MabThera[®]: Rituximab
Vectibix[®]: Panitumomab
Zevalin[®]: Ibritumomab tiuxetan

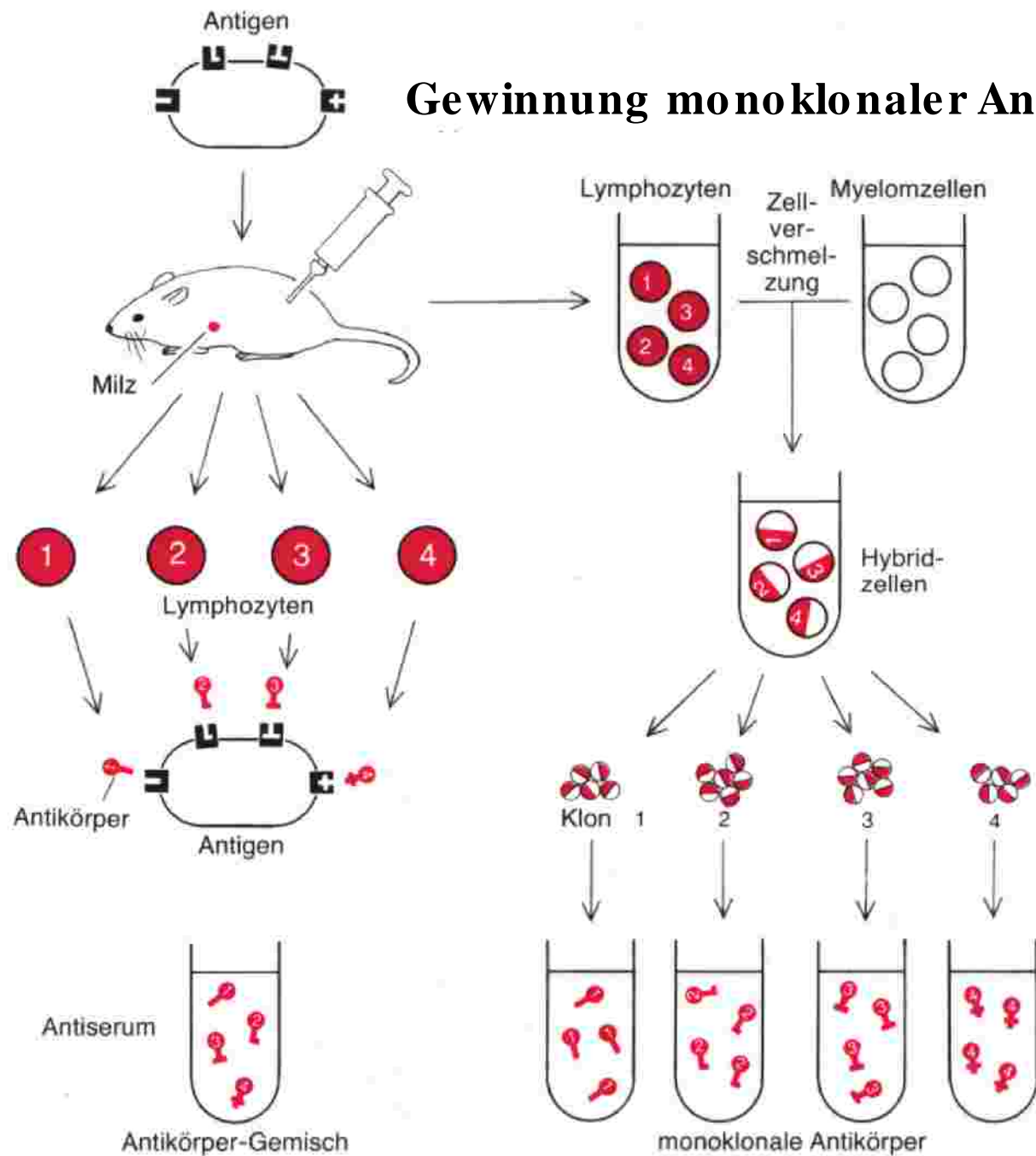
Kleine Moleküle:

Glivec[®]: Imatinib
Iressa[®]: Gefitinib
Nexavar[®]: Sorafenib
Revlimid[®]: Lenalidomid
Sprycel[®]: Dasatinib
Sutent[®]: Sunitinib
Tarceva[®]: Erlotinib
Tasigna[®]: Nilotinib
Thalidomid
Tyverb[®]: Lapatinib
Torisel[®]: Temsirolimus
Afinitor[®]: Everolimus
Velcade[®]: Bortezomib

Antikörper sind ein Bestandteil der spezifischen Immunabwehr



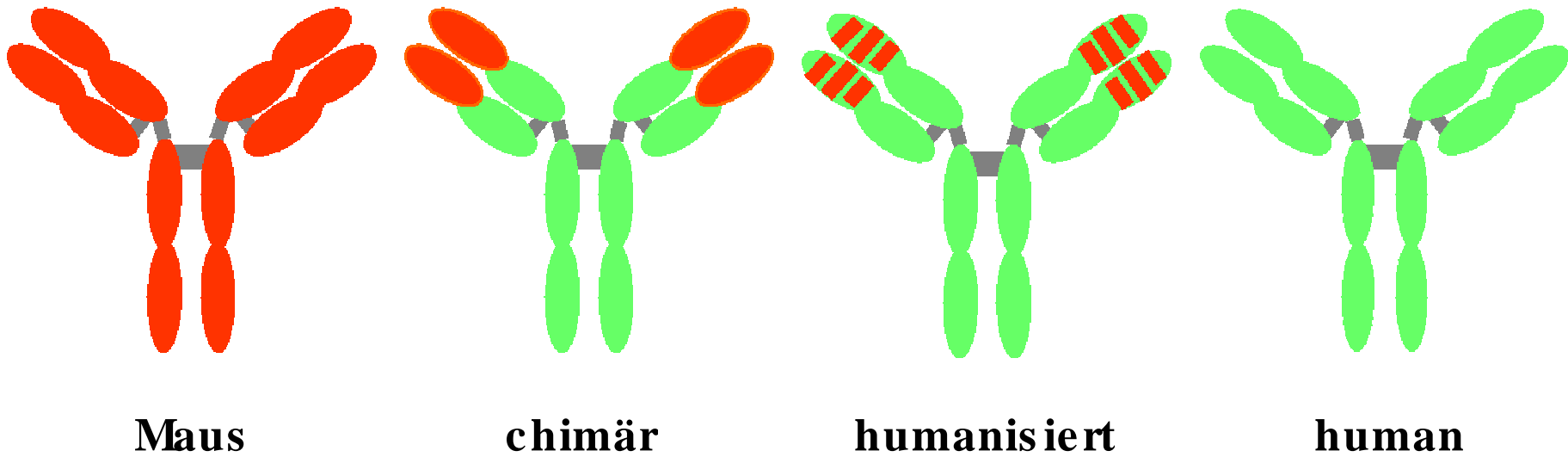
Schlüssel- Schloss Prinzip



Gewinnung monoklonaler Antikörper in der Maus

1984: Nobelpreis für Medizin für Cesar Milstein und Georges Köhler

Rekombinante Antikörper



Wirkmechanismus monoklonaler Antikörper

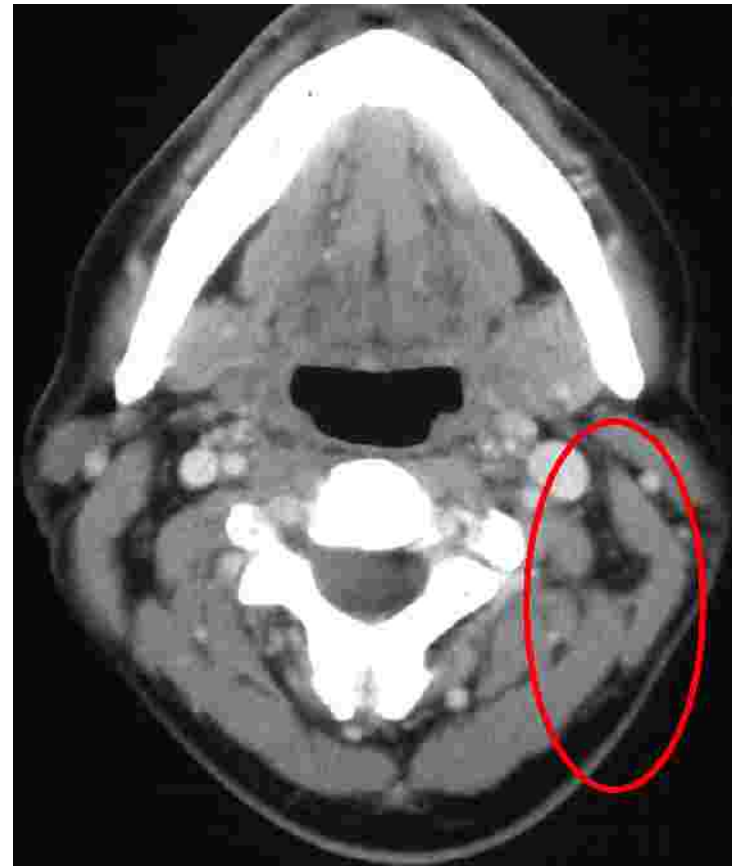


- **Blockade von Wachstumsfaktoren**
- **Auslösung eines „Todessignals“ (Apoptose) in der Zelle**
- **Anlocken von „Freßzellen“, die Tumorzellen zerstören**

Therapie mit Antikörper Rituximab (Mabthera®) bei einem Patienten mit Lymphom-Rezidiv



April 1997



Oktober 1997

Antikörper gegen Strukturen der ErbB-Rezeptor Familie

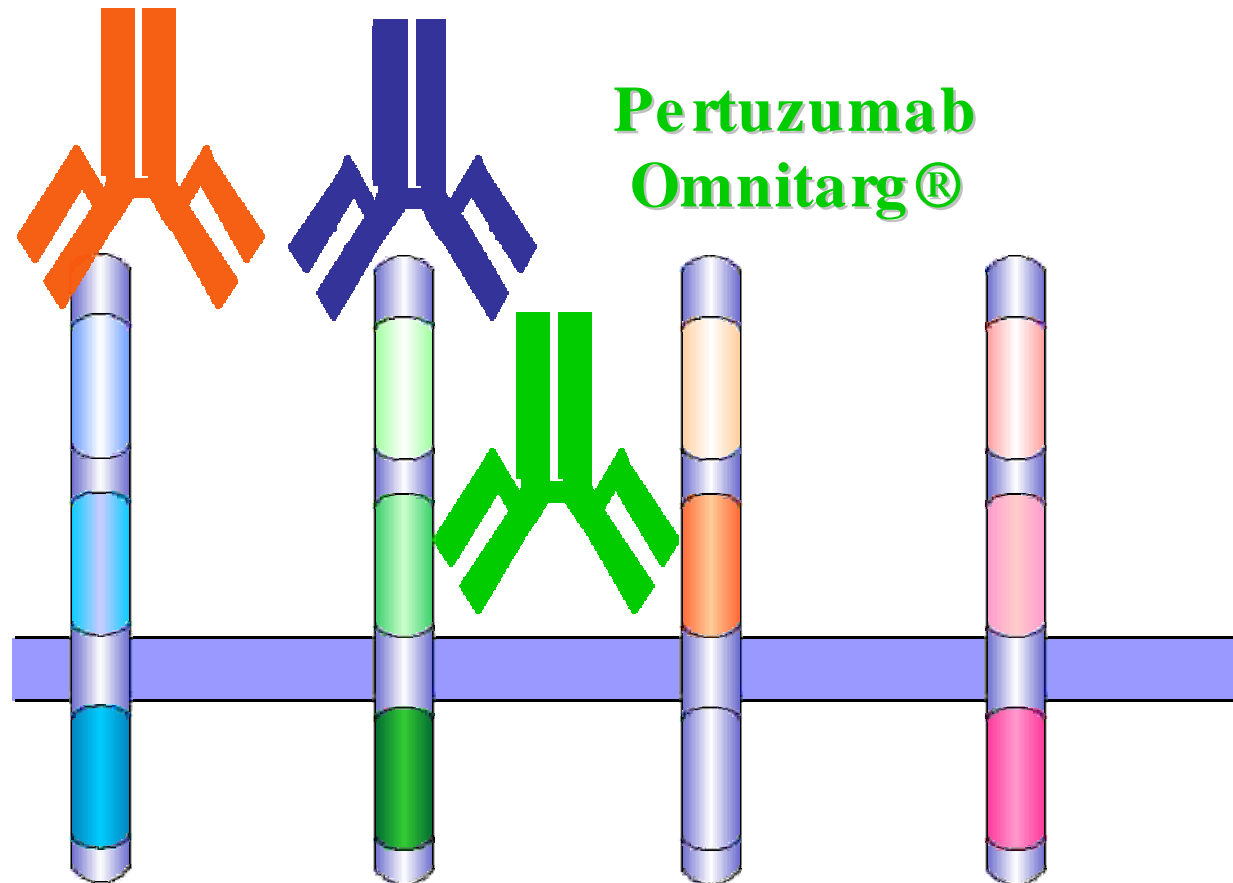
Cetuximab
Erbitux®

Trastuzumab
Herceptin®

Panitumomab
Vectibix®

Pertuzumab
Omnitarg®

EGF
= epidermal growth
factor (engl.)
= Epidermaler
Wachstumsfaktor



ErbB-1
Her1
EGFR

ErbB-2
Her2
neu

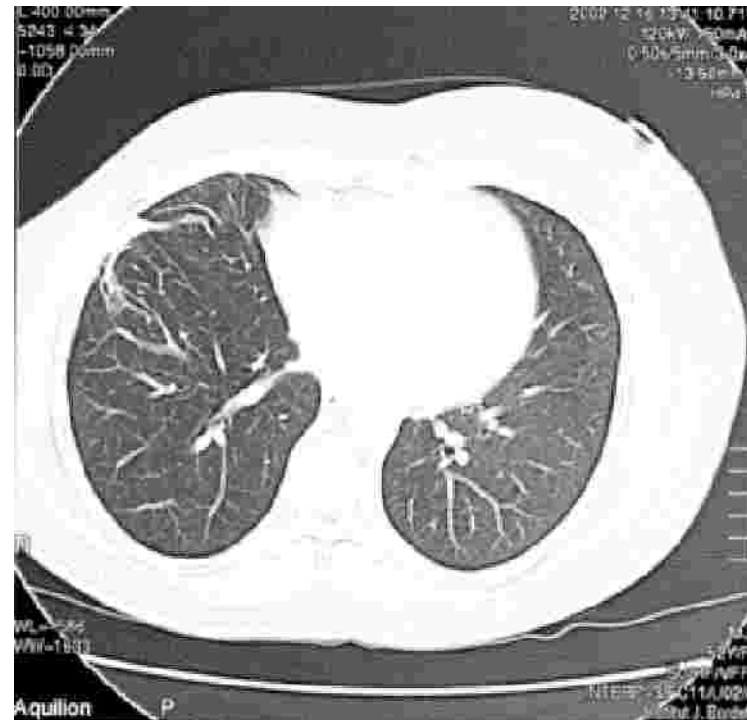
ErbB-3
Her3

ErbB-4
Her4

Ansprechen von Lungenmetastasen bei Brustkrebs auf den Antikörper Trastuzumab / Herceptin®)



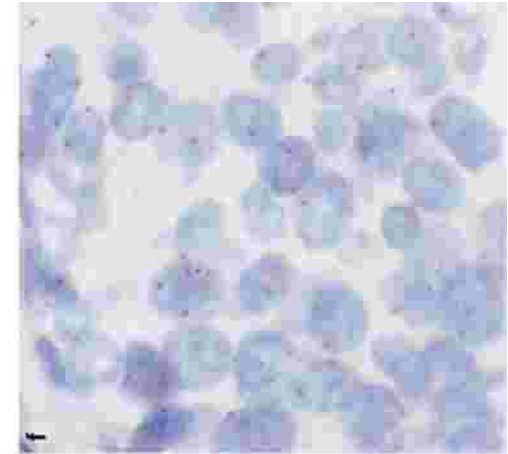
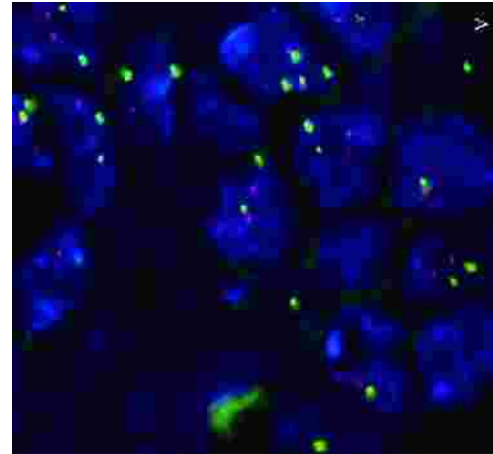
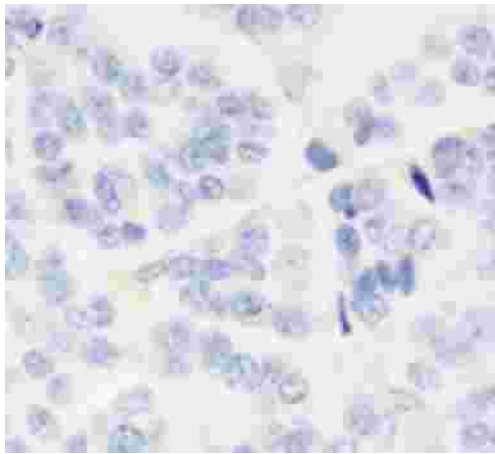
vor Therapie



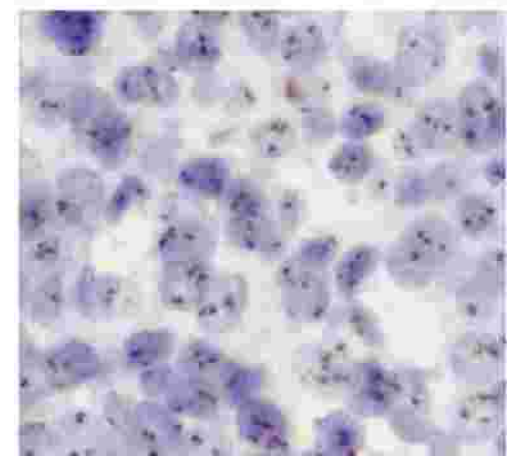
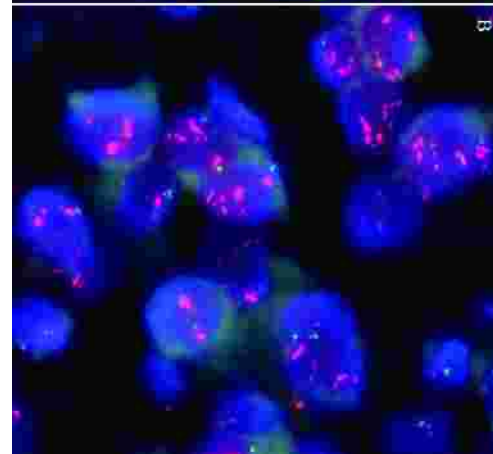
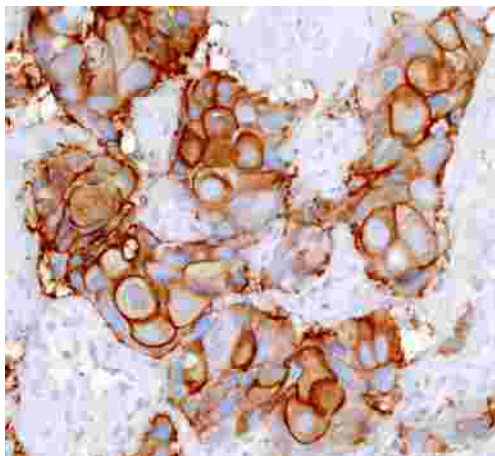
nach 5 Monaten Trastuzumab

Nachweis von Her-2/neu bei Brustkrebs

**Her-2
negativ**



**Her-2
positiv**

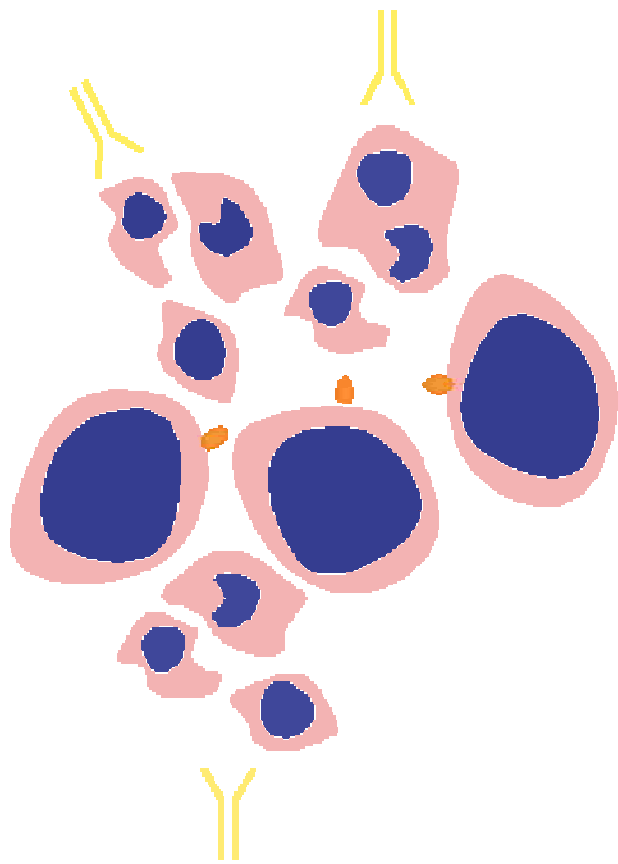


Immunhis to chemie

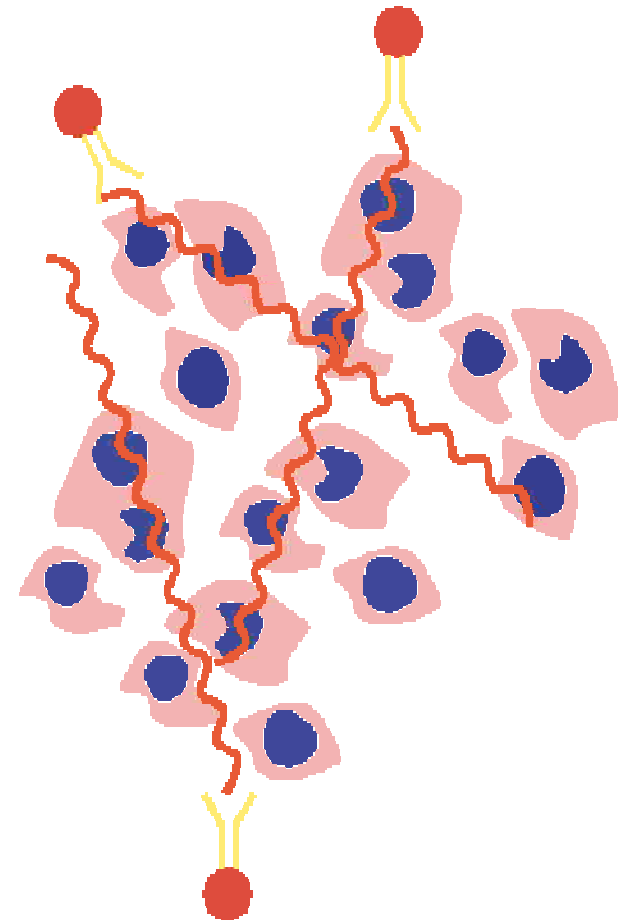
FISH

CGH

Antikörper als Transportvehikel für Radionuklide oder Zellgifte



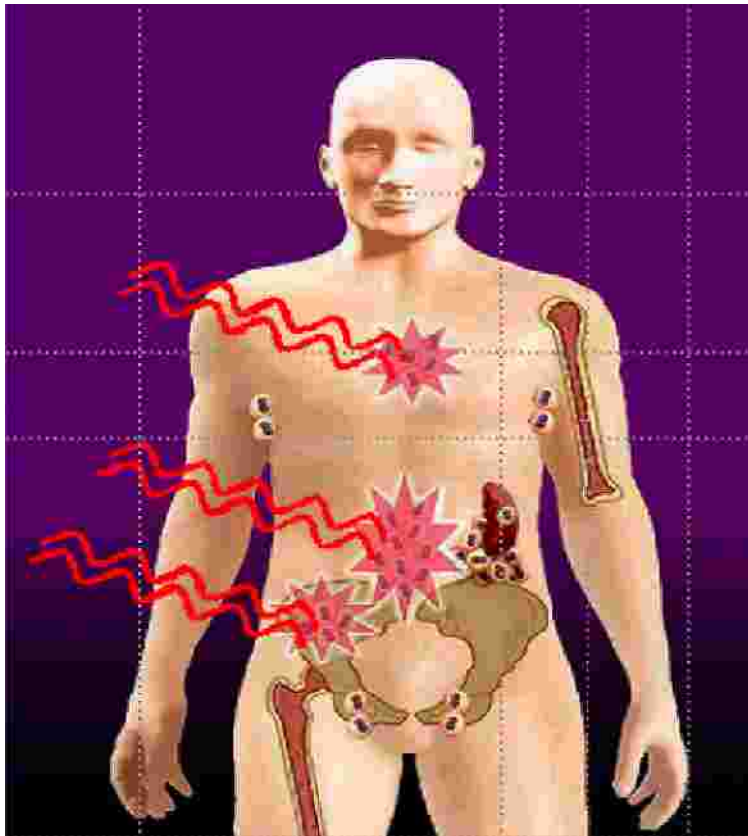
Antikörper



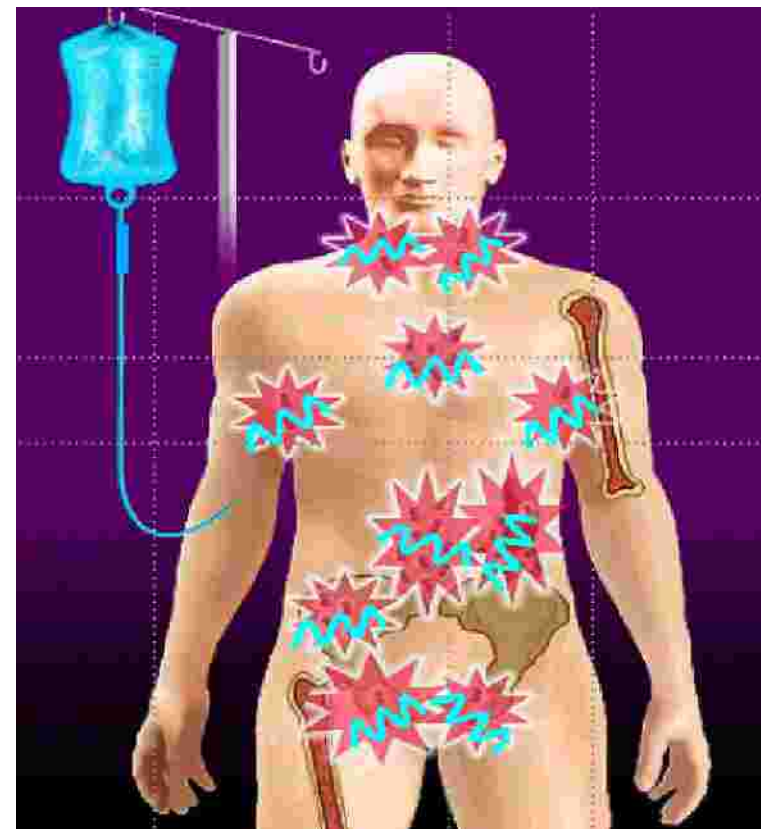
Radioimmunkonjugat

Externe Bestrahlung versus systemische Radioimmuntherapie

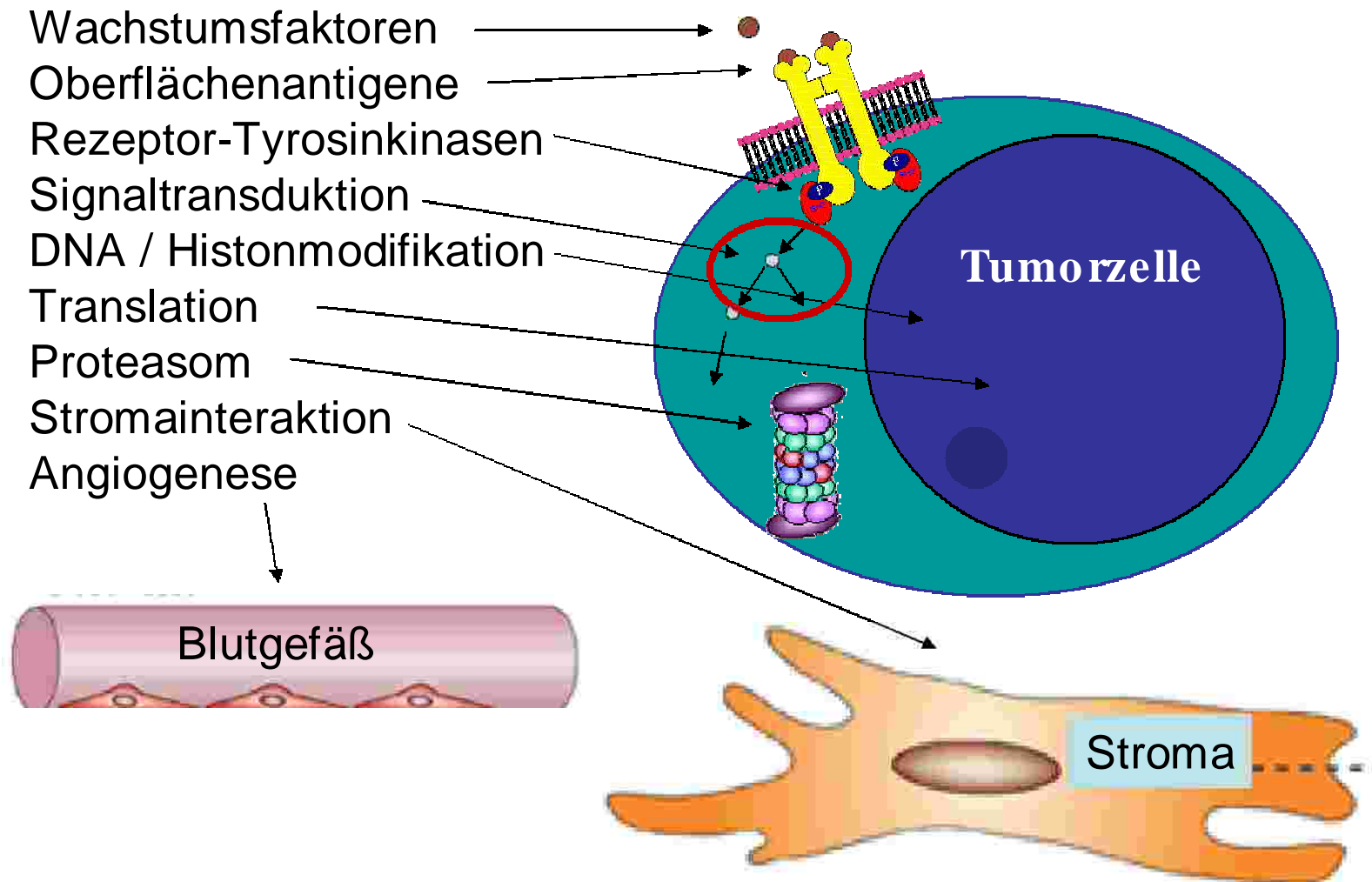
Externe Bestrahlung



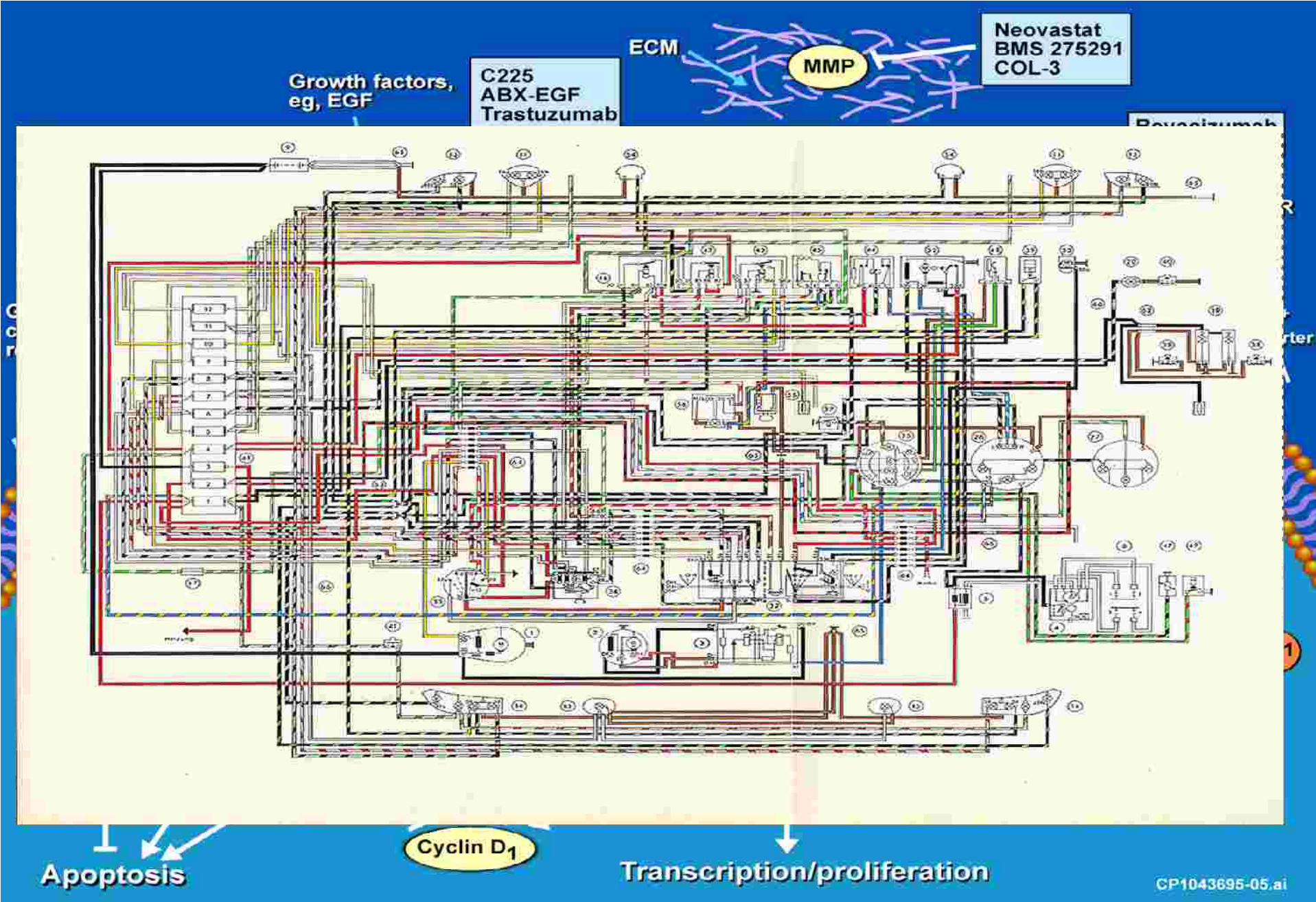
Radioimmuntherapie



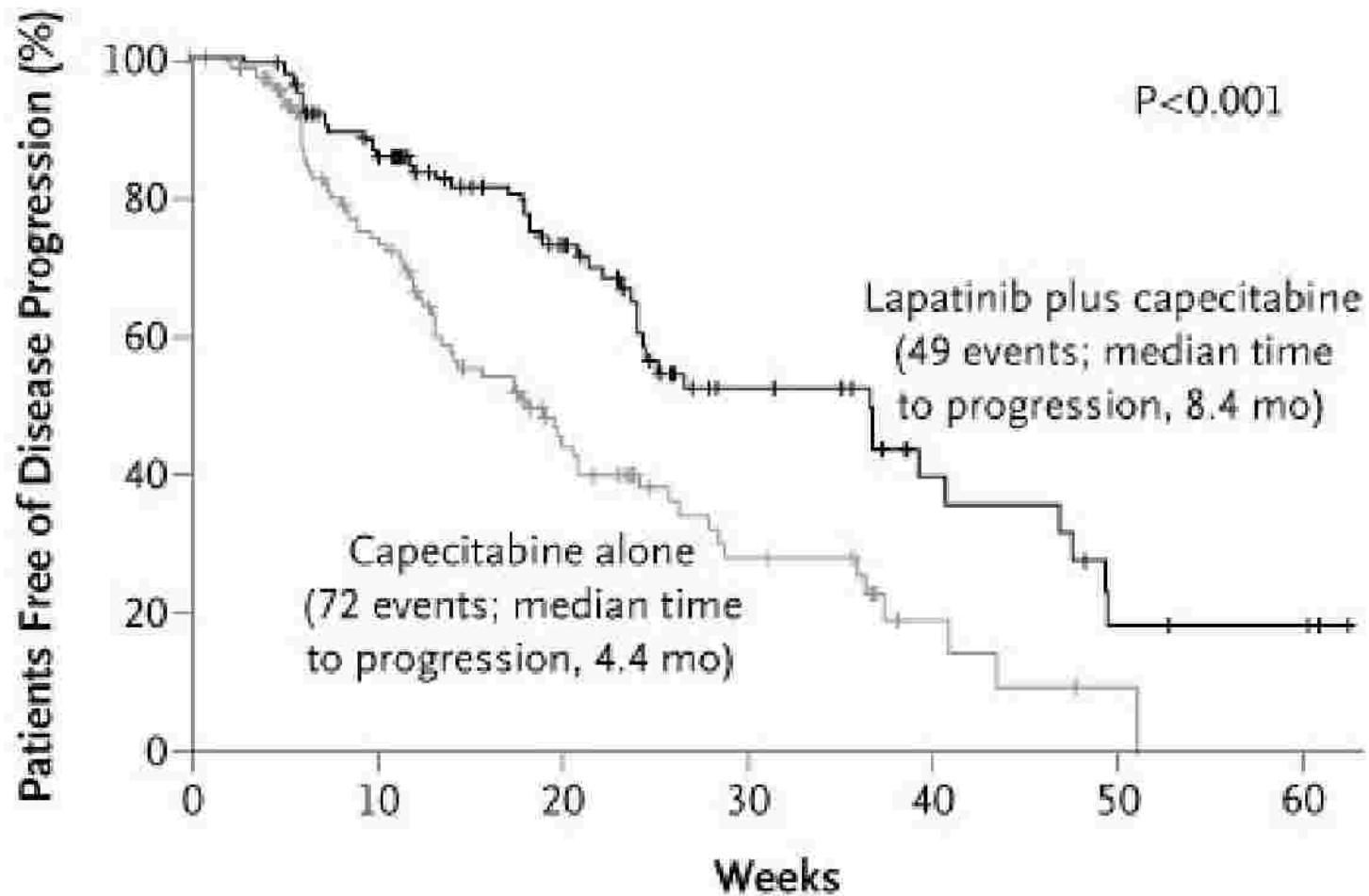
Zielgerichtete Therapie: Was sind die Ziele?



TARGETS UND INHIBITOREN



Her-2/EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor Lapatinib (Tyverb[®]) verbessert das Ansprechen auf Capecitabin Xeloda[®])



Ansprechen von Metastasen eines Nierenzellkarzinoms auf den mTOR Inhibitor Everolimus (Afinitor®)

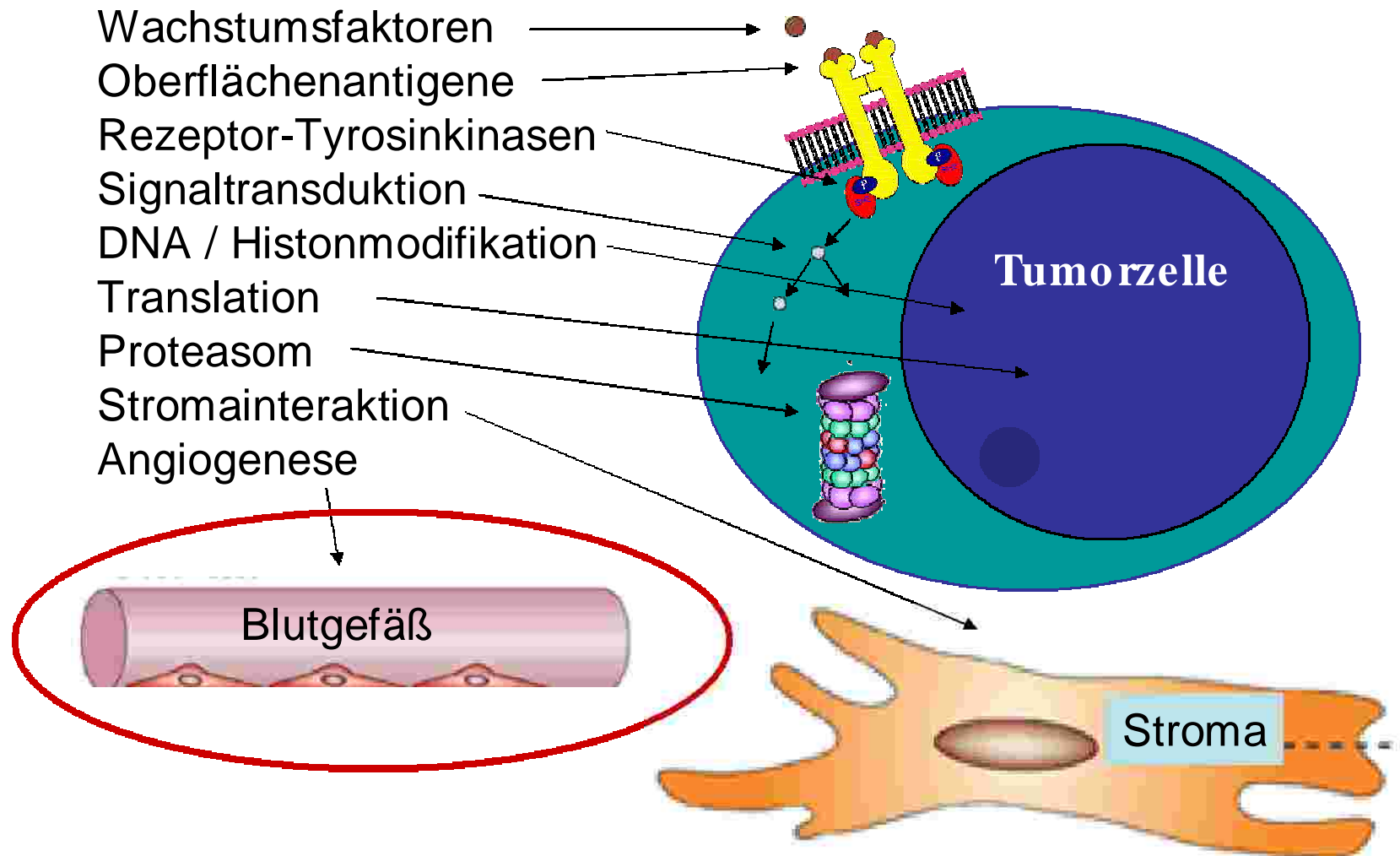
vor Therapie



Monat 4



Zielgerichtete Therapie: Was sind die Ziele?

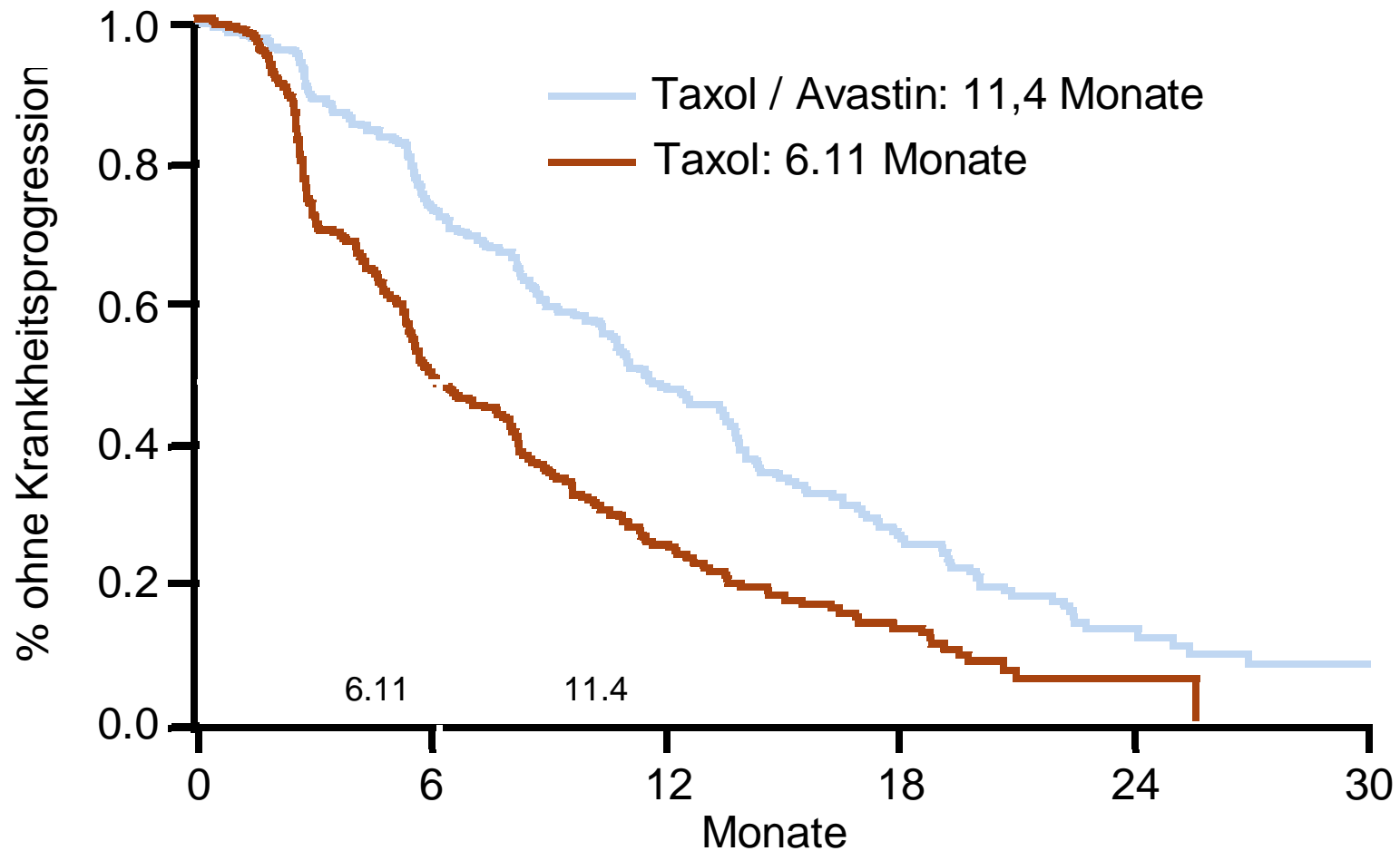


Blockade der Gefäßneubildung (Angiogenese) im Tumor

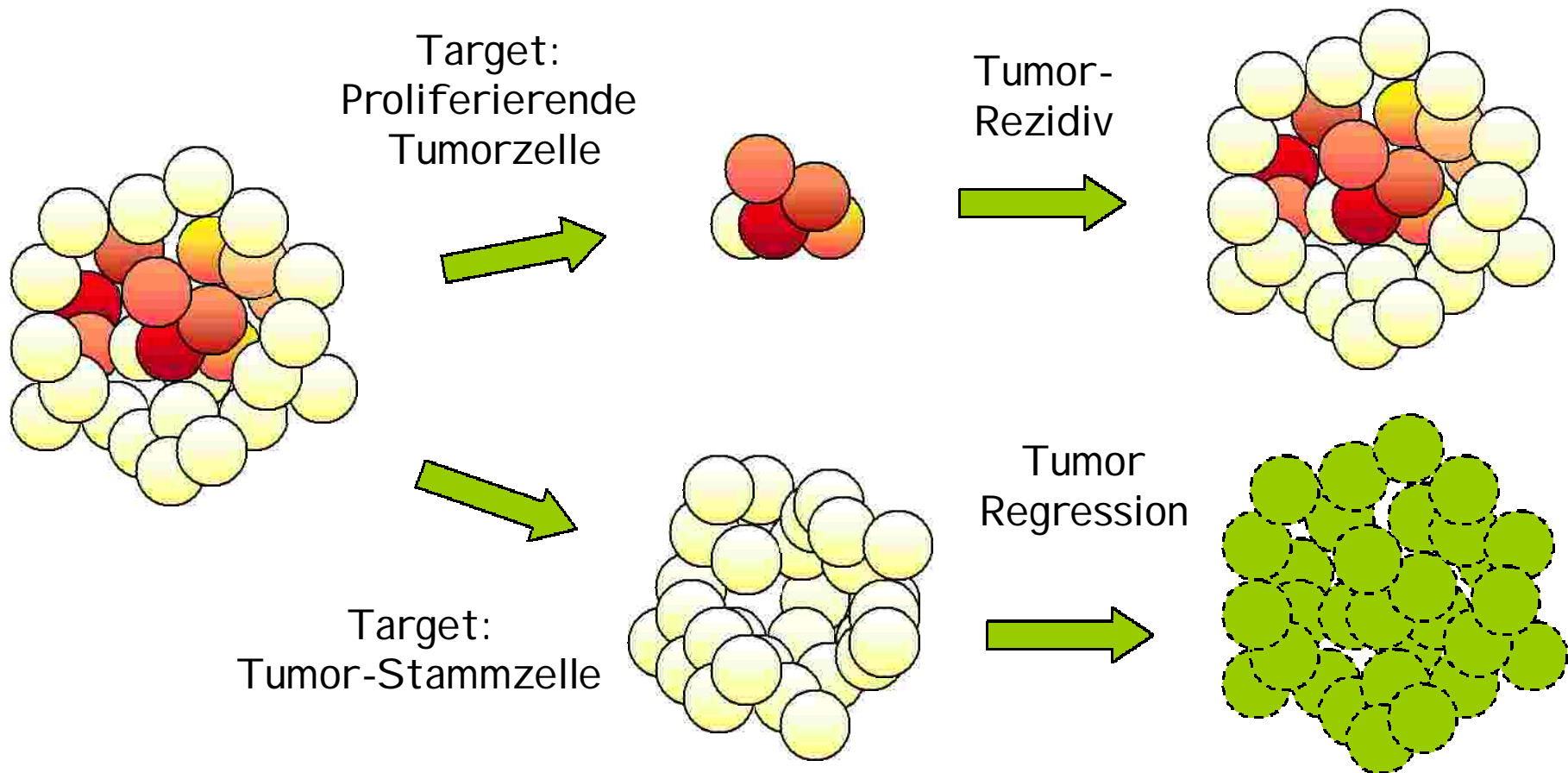


- **Tumorzellen produzieren den Wachstumsfaktor VEGF**
- **VEGF bindet an den VEGF-Rezeptor an der Gefäßinnenwand**
- **Induktion einer Gefäßneubildung**
- **Blockade von VEGF oder VEGF-Rezeptor unterbindet die Gefäßneubildung**

Verlängertes Ansprechen auf Taxane durch Zugabe des VEGF-Antikörpers Bevacizumab (Avastin®)



Tumorstammzelle als Target für eine zielgerichtete Therapie



Tumor Stammzell-Targets: IL-3Ra, CD96 bei AML?
Signalwege Bmi-1, Notch, Wnt, Shh

Danke für Ihre Aufmerksamkeit !

