

30. Oktober 2008

---

## Mit „Targeted Substanzen“ zur individualisierten Therapie

Die Firma Amgen wurde 1980 gegründet und hat sich in relativ kurzer Zeit zu dem weltweit führenden Biotechnologieunternehmen entwickelt. Im Bereich der Onkologie konzentriert sich die Forschung auf die Entwicklung von Substanzen, die gezielt die Tumorzellen angreifen und deren Wirkmechanismus sehr gut charakterisiert ist. Ein wichtiger Punkt bei der Entwicklung dieser „Target-Substanzen“ sind Biomarker, die zeigen, ob es bei den Patienten individuelle Unterschiede gibt. Damit bestünde die Chance, dass ein Biomarker eingesetzt werden kann als ein Kriterium für das Ansprechen auf eine Therapie. Einer der inzwischen beim kolorektalen Karzinom wichtigsten Biomarker ist KRAS. Bei der Entdeckung von KRAS hat Amgen einen wesentlichen Beitrag geleistet. In einer kontrollierten Studie mit Panitumumab konnte gezeigt werden, dass Patienten mit mutiertem KRAS nicht auf eine EGFR-Therapie ansprechen. Dieses Ergebnis veränderte das therapeutische Vorgehen beim CRC. Auf dem 33. ESMO in Stockholm wurden eine Reihe weiterer vielversprechender Targeted Substanzen vorgestellt, die derzeit in Phase-I- und -II-Studien getestet werden und über verschiedene Ansatzpunkte wie Apoptose, Wachstumsregulation oder Anti-Angiogenese in das Tumorgeschehen eingreifen.

### **Apoptose**

AMG 655 ist ein vollständig humaner, monoklonaler Antikörper, der als Agonist an den „Death receptor 5“ (DR 5) bindet und über die Aktivierung der intrazellulären Caspasen 3, 6 und 7 die Apoptose der Tumorzellen auslöst. DR5 ist etwa 100x so wirksam wie der natürliche Ligand Apo 2 TRAIL. Auf dem 33. ESMO-Kongress in Stockholm wurden erste Daten aus einer Phase-I-Studie präsentiert mit AMG 655 bei fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom. Von 10 Patienten zeigten 4 ein Ansprechen, darunter war eine komplette Remission. Derzeit laufen eine Reihe von Phase-II-Studien mit AMG 655 beim Pankreaskarzinom, kolorektalen Karzinom, Sarkom und NSCLC.

Ein weiterer rekombinanter vollständig humaner Apo 2 TRAIL Antikörper aktiviert den Apo TRAIL Signalweg über zwei Rezeptoren (DR 4 und DR 5). Zur Zeit werden Phase-II-Studie bei NSCLC, Sarkom und kolorektalem Karzinom durchgeführt.

### **Wachstumsregulation**

Auf der Ebene der Tumorzellproliferation wirken der EGFR-Antagonist Panitumumab (Vectibix®) und die ebenfalls vollständig humanen Antikörper AMG 102 und AMG 479. Das Target von AMG 102 ist HGF/SF (hepatocyte growth factor/scatter factor). HGF/SF bindet an den Rezeptor c-Met, der eine intrazelluläre Signalkaskade triggert, die bei vielen Krebsarten eine wichtige Rolle spielt. Die Überexpression von HGF korreliert mit einer schlechteren Prognose der Patienten.

Hemmstoffe des c-Met-Signalwegs könnten somit eine neue therapeutische Strategie in der Onkologie darstellen. In laufenden Phase-II-Studien wird AMG 102 beim Nierenzellkarzinom und

Glioblastoma multiforme untersucht.

AMG 479 bindet an den IGF-1-R (Insulin-like growth factor-1-Rezeptor), der ebenfalls in vielen Tumorzellen exprimiert wird und hemmt den IGF-1-R-Signalweg. IGF-1 ist assoziiert mit einer höheren Inzidenz und schnelleren Progression bei verschiedenen Krebsarten.

### **Anti-Angiogenese**

Ebenfalls auf dem EMSO vorgestellt wurden zwei Poster über die anti-angiogenetisch wirkenden Substanzen AMG 386 und Motesanib (AMG 706). Bei AMG 386 handelt es sich um ein rekombinantes Fc-Peptid Fusionsprotein („peptibody“), das an Angiopoetin 1 und 2 bindet und über diesen Weg die Tie2-abhängige Stimulation von Endothelzellen hemmt. Angiopoetine sind Zytokine, die zusammen mit den vascular endothelial growth factors (VEGFs) bei der Neovaskularisierung eine Schlüsselrolle spielen. Laufende Phase-II-Studien untersuchen die Wirkung von AMG 386 beim Nierenzellkarzinom, metastasierten Brustkrebs, Ovarialkarzinom und Magenkrebs.

Die Rationale für die Entwicklung von AMG 706 war, dass viele endotheliale Zellen über die VEGF-, PDGF- und kit-Rezeptoren kontrolliert werden. AMG 706 ist ein oraler Multikinaseinhibitor, dessen Zielstrukturen VEGF, PDGF und den c-kit-Rezeptoren sind. Ein Phase-III-Studienprogramm wird durchgeführt, in das Patienten mit NSCLC eingeschlossen sind. In zwei Phase-II-Studien wird die Wirksamkeit von AMG 706 und Bevacizumab in Kombination mit Chemotherapie beim NSCLC und metastasierten Brustkrebs verglichen.

*Quelle:*