

„Cetuximab resistance in head and neck cancer is mediated by EGFR-K521 polymorphism“

Der epidermale Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) stellt ein wichtiges Zielmolekül in der Behandlung von soliden Tumoren dar. Der klinische Wert der zielgerichteten Therapien ist jedoch eingeschränkt durch Resistenzen. So spricht ein Teil der Patienten von Anfang an nicht auf EGFR-gerichtete Antikörper an, aber auch primär profitierende Patienten entwickeln im Laufe der Behandlung Resistenzen gegen diese zielgerichtete Therapie.

Die mit dem Forschungspreis der Hamburger Krebsgesellschaft geehrte Arbeit zeigt mithilfe einer Patientenkohorte, verschiedener in-vitro Zellmodelle und eines Tiermodells, dass eine Variante des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) – EGFR-K521 – die in ca. einem Drittel der Patienten mit Kopf-Hals Tumoren exprimiert wird, Resistenz gegenüber dem EGFR Antikörper Cetuximab vermittelt. Nähere funktionelle Analysen des EGFR-K521 belegen, dass diese Rezeptorvariante eine veränderte Verzuckerung aufweist, die ihrerseits zu einer Bindungsabschwächung und damit Wirkungslosigkeit von Cetuximab führt. Cetuximab ist derzeit das einzige zielgerichtete Medikament, welches für die Behandlung von Patienten mit Kopf-Hals Tumoren zugelassen ist. Diese Ergebnisse legen nahe, dass ein einfacher genetischer Bluttest (Liquid Biopsy) helfen könnte zu entscheiden, welche Patienten von dieser Behandlung profitieren und welche Patienten eher anderen Therapieoptionen zugeführt werden sollten. Darüber hinaus suggerieren unsere Ergebnisse, dass Antikörper mit verbesserten immunologischen Funktionen geeignet sein könnten, die durch EGFR-K521 vermittelte Resistenz zu überwinden, und zeigen damit eine neuartige Behandlungsperspektive für Patienten mit dieser Rezeptorvariante auf.

Das publizierte Projekt konnte mithilfe einiger interdisziplinärer Kooperationspartner innerhalb sowie außerhalb des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf verwirklicht werden. Darüber hinaus ist dieses erfolgreiche Projekt eingebettet in eine Reihe von anderen Studien der vergangenen Jahre, in denen ich zusammen mit meiner Arbeitsgruppe die Thematik der EGFR Antikörper Resistenz nicht nur bei den Kopf-Hals Tumoren, sondern auch beim Darmkrebs untersucht habe. Übergeordnetes Ziel dieser Arbeiten besteht in der Identifizierung von nicht-invasiv messbaren Biomarkern (Liquid Biopsy) für Therapieansprechen oder Resistenz, die der besseren Therapiesteuerung und Resistenzüberwindung in der klinischen Routineversorgung unserer Patienten dienen sollen.