

FORSCHUNGSPROJEKT IM BREICH DER KREBSFORSCHUNG

PD Dr. Malte Kriegs

AG Molecular Targeting

Labor für Strahlenbiologie & Experimentelle Radioonkologie

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Radiosensitivierung von Kopf-Hals-Tumorzellen durch Sorafenib:

Identifizierung der Zielkinasen durch die systematische Analyse der zellulären Signaltransduktion

1.5 Zusammenfassung

Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen haben trotz intensiver Therapie bestehend aus Chirurgie, Strahlen- und Chemotherapie immer noch eine relativ schlechte Prognose. Um die Heilungsraten zu verbessern werden aktuell verschiedene Medikamente, sogenannte Kinaseinhibitoren, alleine oder in Kombination mit Strahlen- und Chemotherapie getestet. Ziel ist es dabei, durch diese Inhibitoren vor allem die Tumorzellen, nicht aber die Normalzellen zu treffen, weshalb man diese Strategie auch als Molekulares Targeting bezeichnet.

Vor diesem Hintergrund zeigen eigene Arbeiten, dass der klinisch zugelassene Multikinaseinhibitor Sorafenib in der Lage ist, Zellen von Kopf-Hals-Tumoren effektiv gegenüber einer Röntgenbestrahlung zu sensitivieren. Somit stellt die Kombination einer Strahlentherapie mit Sorafenib eine mögliche neue Therapieverbesserung dar. Jedoch werden nicht Zellen aller Kopf-Hals-Tumoren sensitiviert. Auf Grund der möglichen Nebenwirkungen von Sorafenib wäre es im Falle einer klinischen Anwendung daher dringend erforderlich, solche Tumoren zu identifizieren, die sensitiviert werden und somit eine positive Reaktion zeigen (*Responder*) und solche, die nicht sensitiviert werden (*Non-Responder*).

Für die Identifikation von *Respondern* und *Non-Respondern* fehlt es jedoch bisher an Biomarkern. Wir gehen aber davon aus, dass Sorafenib in den *Respondern* eine oder mehrere definierte Kinasen inhibiert, die in den *Non-Respondern* nicht exprimiert werden oder die nicht aktiv sind. Solche Kinasen könnten somit als Biomarker dienen.

Ziel des beantragten Projektes ist es, diese Biomarker zu identifizieren, das heißt die Kinasen, die in *Responder*-Zellen durch Sorafenib inhibiert werden und hierdurch zu der Radiosensitivierung führen. Für diese Analysen soll ein neuer explorativer Ansatz genutzt werden, mit dessen Hilfe der Effekt von Sorafenib auf die zelluläre Signaltransduktion systematisch untersucht werden kann (PamStation). Die mit Hilfe der PamStation gewonnen Ergebnisse sollen anschließend mit direkten Methoden validiert und eine Radiosensitivierung nach gezielter Inhibition der identifizierten Kinasen überprüft werden.

Langfristig sollen diese Arbeiten die Grundlagen legen, um die Kombination von Sorafenib mit einer Radio-Chemotherapie als neue personalisierte Therapieoption bei Kopf-Hals-Tumoren zu etablieren.