

## Angiogenese als Angriffsort der Krebstherapie

**Das Konzept, Krebs durch Unterbrechung der Blutzufuhr auszuhungern, hat nach früheren Misserfolgen zu Blockbuster-Medikamenten geführt und wird heute von vielen Biotech- und Pharmafirmen verfolgt. Aber die biologischen Wirkungen sind komplizierter als erwartet.**



Tumorangiogenese  
© Howard Hughes Medical Institute

Alle soliden Tumoren hängen in ihrem Wachstum davon ab, dass kontinuierlich neue Blutgefäße zu ihrer Versorgung gebildet werden, ein Prozess, der als Angiogenese bezeichnet wird. Durch Blockierung der Angiogenese sollte der Krebs beseitigt werden können. Das postulierte vor nunmehr 38 Jahren Judah Folkman von der Harvard Medical School in einem richtungsweisenden Artikel (New England J. Med. 285, 1182-1186, 1971).

Dieses Konzept für eine neuartige Krebstherapie wurde von vielen Forschern aufgegriffen, verlor allerdings an Attraktivität, nachdem zwei in Folkmans Labor entdeckte Angiogenese-Hemmer, Angiostatin und Endostatin, die in sie gesetzten Erwartungen in klinischen Studien nicht erfüllt hatten. Erst die Entwicklung des Angiogenese-hemmenden Antikörpers Bevacizumab durch das kalifornische Biotech-Unternehmen Genentech brachte einen Durchbruch.

### Der Siegeszug von Avastin

Bevacizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der die Angiogenese durch Bindung an den „Vascular Endothelial Growth Factor“ (VEGF), einen Wachstumsfaktor der Gefäßneubildung, hemmt. Er wurde erstmals 2004 von der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA zur Behandlung

metastasierter Kolorektalkarzinome (Darmkrebs) in Kombination mit einer Chemotherapie zugelassen. Es folgten Zulassungen für Kombinationstherapien bei anderen fortgeschrittenen und metastasierten Tumoren, darunter nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Lungenkrebs), Nierenzellkarzinom und Brustkrebs. 2008 erzielte Bevacizumab, das von dem Schweizer Pharmariesen Roche (der ab März 2009 die Genentech vollständig übernommen hat) unter dem Handelsnamen Avastin® vermarktet wird, weltweit einen Verkaufserlös von 4,8 Mrd. US\$ und ist damit eines der bedeutendsten biopharmazeutischen Blockbustermedikamente. Zur Zeit laufen zahlreiche klinische Phase III-Studien zur Erprobung von Avastin- allein oder in Kombinationstherapie – bei anderen Krebsarten. Am 31. März 2009 sprach die FDA eine Empfehlung zu seiner Verwendung beim Glioblastom aus, dem aggressivsten Hirntumor, der meist innerhalb eines halben Jahres nach Diagnose zum Tode führt. Im Mai 09 wird die Behörde entscheiden, ob sie Avastin eine beschleunigte Zulassung zur Behandlung des Glioblastoms gewähren wird.



Avastin  
© Genentech

In den letzten Jahren sind zwei weitere Angiogenese-Inhibitoren, die an dem Wachstumsfaktor VEGF angreifen, auf den Markt gekommen. Es handelt sich erstens um Sunitinib, das zur Behandlung von fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und gastrointestinalen Stromatumoren (GIST, ein relativ seltenes Sarkom des Magen-Darm-Traktes) unter dem Namen Sutent® von Pfizer vermarktet wird, und zweitens um Sorafenib, das von dem Biotech-Unternehmen Onyx aus San Francisco entwickelt und von Bayer unter dem Namen Nexavar® zur Therapie von Nieren- und Leberkrebs auf den Markt gebracht worden ist. Bei beiden Medikamenten handelt es sich, im Gegensatz zu dem therapeutischen Antikörper Avastin, um niedermolekulare Substanzen, die gegen bestimmte Kinasen gerichtet sind, welche das VEGF-System regulieren. Beide Substanzen werden gegenwärtig ebenfalls in klinischen Phase III-Studien zum Einsatz gegen verschiedene andere Krebsarten getestet.

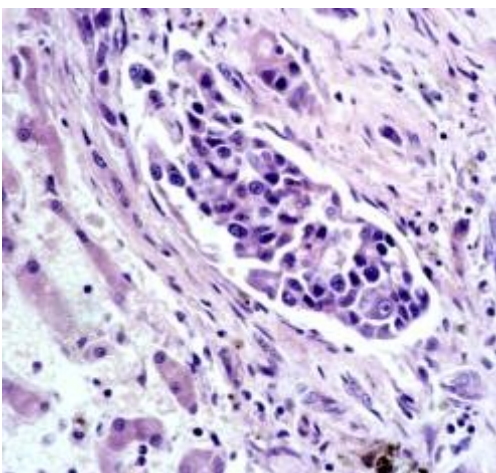
## Sutent – der weite Weg zum Erfolg

Sutent (Sunitinib) blockiert den Rezeptor VEGFR2 auf der Oberfläche von Endothelzellen, welche die Blutgefäß-Innenseiten auskleiden. Dieser Rezeptor wirkt als Schalter: Wenn der Wachstumsfaktor VEGF, der von den Tumorzellen in erhöhtem Maße ausgeschieden wird, an ihn gebunden ist, wird in

den Endothelzellen eine Signalkette angeschaltet, durch die letzten Endes neue Blutgefäßverästelungen in Richtung Tumor aussprossen. Durch Blockade des Schalters können keine Blutgefäße um und in das Tumorgewebe hinein wachsen. Sutent® blockiert außer der Angiogenese aber auch noch weitere an der Tumorbildung beteiligte Enzyme. Die Entdeckung des Wirkstoffs und Aufklärung des multi-spezifischen Wirkmechanismus basiert auf Entdeckungen von Axel Ullrich und seinem Team am Max-Planck-Institut für Biochemie in den 1980er Jahren in München. Die medizinisch-pharmazeutische Weiterentwicklung bis in die klinische Erprobung erfolgte durch die von Ullrich und seinem amerikanischen Kollegen Joseph Schlessinger 1991 gegründete Firma Sugen (das „S“ stand für Schlessinger, das „U“ für Ullrich) unter Beteiligung der New York University und der Max-Planck-Gesellschaft. Um Geld für die klinische Erprobung zu beschaffen, wurde Sugen 1999 für 650 Mio. US\$ an den schwedischen Konzern Pharmacia verkauft, der seinerseits 2003 für 60 Mrd. US\$ von Pfizer übernommen wurde. Pfizer trieb am Ende die Entwicklung rasch voran; 2006 wurde Sutent® von der FDA und der EMEA zugelassen. Dank der Einnahmen aus dem Firmenanteil, den Patentverkäufen und Auslizenzierungen stellt Sutent für den Technologietransfer der Max-Planck-Gesellschaft (Max-Planck Innovation, früher: Garching Innovation) den größten Erfolg im Biotech- und Pharma-Bereich dar.

Das Beispiel Sutent illustriert den extrem langen, hindernisreichen und kostspieligen Weg von der Laborbank bis zur Marktreife. Dabei gab es hier die besten Voraussetzungen. Mit Axel Ullrich stand einer der prägnantesten internationalen Wissenschaftler mit Industrienerfahrung zur Verfügung, einer der wenigen deutschen „serial founders“ - Gründer oder Mitgründer der Biotech-Unternehmen Sugen, Axxima, U3 und Kinaxo. Er war nach seiner Promotion in Heidelberg bei dem Molekularbiologen Ekkehard Bautz an die University of California, San Francisco (UCSF), gegangen und wurde wissenschaftlicher Mitarbeiter der ersten Stunde bei Genentech. Er klonierte das menschliche Insulingen, auf den das erste gentechnologisch hergestellte Medikament überhaupt - Humulin - zurückgeht. Auch an der Entwicklung von Herceptin® (Trastuzumab), dem therapeutischen Antikörper gegen den Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors, der bei bestimmten Brustkrebs-Erkrankungen eingesetzt wird, war Ullrich maßgeblich beteiligt.

## Auf dem Weg zu Kapitel 2 und 3 der Angiogenese-Inhibition



Lymphgefäßmetastase eines epithelialen Tumors (HE-Färbung)  
© privat

Neben den drei für bestimmte Krebsarten bereits zugelassenen Angiogenese-Hemmern (Avastin, Sutent, Nexavar) befinden sich bei großen Pharma- und Biotech-Unternehmen etwa acht weitere Wirkstoffe, die in den VEGF-Signalweg eingreifen, in klinischen Phase III-Studien. Dazu gehört BIBF1120 von Boehringer Ingelheim zur Behandlung von Lungenkrebs, ein Wirkstoff, der gleichzeitig

an drei unterschiedlichen Targets ansetzt: neben dem VEGFR auch an den Rezeptoren für FGF, den Fibroblasten-Wachstumsfaktor, sowie PDGF, den Blutplättchen-Wachstumsfaktor. Damit soll ein verlässlicher, dauerhafter klinischer Nutzen für die Krebstherapie erreicht werden.

Es hat sich inzwischen herausgestellt, dass die Krebstherapie über eine Unterbrechung der Blutversorgung weit komplizierter ist als von Folkman einst postuliert. In einem kürzlich erschienenen Spezialartikel im Fachblatt „Nature“ (9 April 2009: „Cutting off cancer's supply lines“, Nature 458, 686-687) werden verschiedene Komplikationen diskutiert. Im Tierversuch wirkten anti-angiogenetische Medikamente unter bestimmten Umständen - in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Applikation und von der Dosierung - sogar stimulierend auf das Tumorstadium und auf die Metastasierung. Daraus folgert nicht, dass das Angiogenese-Konzept untauglich sei, wie die Behandlungserfolge mit den beschriebenen Wirkstoffen beweisen. Aber auf dem Weg zu einer besseren Therapie ist noch viel Forschungsarbeit zu leisten. „Nature“ zitiert Donald McDonald von der UCSF, einen der Experten auf dem Gebiet: „Avastin ist Kapitel 1 in der Angiogenese-Inhibition. Jetzt sind wir auf dem Weg zu Kapitel 2 und 3. Und mit jedem Kapitel gibt es mehr Nutzen für die klinische Anwendung, indem wir ein größeres Verständnis der zugrunde liegenden Biologie gewinnen.“

---

## Fachbeitrag

23.04.2009

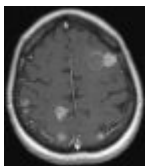
EJ

BioRN

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

---

## Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Metastasierung von Tumoren