

HS-10.5 E7080: ein oral verfügbarer VEGF-Rezeptorinhibitor hemmt das Wachstum kolorektaler Karzinome *in vivo* (W)

A. Wiegering¹, C. Otto¹, C.-T. Germer¹
¹Universitätsklinik Würzburg

Zielsetzung: Die Hemmung der Angiogenese zur Therapie solider Tumore stellt mittlerweile ein Standardverfahren dar. Der monoklonale Antikörper Bevacizumab, welcher gegen VEGF gerichtet ist, hat das Überleben von Patienten mit metastasierten kolorektalen Karzinome (CRC) deutlich verbessert, dennoch ist die Gesamtprognose in diesem Stadium weiterhin sehr limitiert. In dieser Studie wurde das therapeutische Potential des oral verfügbaren VEGF-Rezeptorinhibitors E7080 gegen CRC *in vitro* und *in vivo* analysiert.

Methodik: Die Wirkungen von E7080 wurde *in vitro* an 10 CRC-Zelllinien sowie an Endothelzellen mittels verschiedener molekularbiologischer Methoden untersucht. *In vivo* wurde die Wirksamkeit von E7080 (5mg/kg) als Monotherapie an einem subkutanen Xenograft-Mausmodell getestet. Im Anschluss wurden die Tumore histologisch aufgearbeitet.

Ergebnisse: Die untersuchten CRC-Zelllinien produzieren im hohen Level an VEGF und exprimieren die VEGF-Rezeptoren I, II und III, zeigen jedoch eine Resistenz gegenüber E7080. Im Gegensatz dazu kann das Wachstum von Endothelzellen, durch E7080 in den niedrig-nanomolaren Bereich gehemmt werden.

In vivo zeigten mit E7080 behandelte Tiere ein signifikant reduziertes Tumorwachstum. In der histologischen Aufarbeitung waren in den mit E7080 behandelte Tumoren größere hypoxische Areale sowie eine signifikant verringerte Vaskularisation nachweisbar. Die Behandlung mit E7080 zeigte keine objektivierbaren Nebenwirkungen: das Körpergewicht in beiden Gruppen war stabil, es gab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Hämatopoese und Leberfunktion.

Zusammenfassung: E7080 zeigt nur geringe Wirkung gegen CRC-Zelllinien *in vitro*, jedoch eine ausgeprägten Effekt *in vivo*. Dies ist auf die spezifische Hemmung der Angiogenese zurückzuführen, welche Tumoren ab einer bestimmten Größe benötigen. Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse bei guter Verträglichkeit und verbesserten Behandlungskomfort durch die orale Applikation stellt E7080 ein vielversprechendes Therapeutikum für Patienten mit metastasiertem CRC dar.