

III. Zusammenfassende Projektbeschreibung

Das Magenkarzinom ist eine der weltweit führenden Tumorerkrankungen. Die therapeutischen Möglichkeiten für die Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung sind trotz deutlicher Fortschritte in den letzten Jahren noch immer sehr begrenzt. Die molekularen Mechanismen von Magenkrebs werden bereits seit vielen Jahren am Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie der TUM erforscht.

Aufgrund der Entwicklung neuer Therapieansätze beim fortgeschrittenen Magenkarzinom herrscht gegenwärtig Aufbruchstimmung. Neue therapeutische Möglichkeiten sind Kombinationstherapien, die aus Chemotherapie und **molekularen Therapeutika** bestehen.

Die Besonderheit molekularer Therapeutika ist ihre zielgerichtete Wirkung gegen einzelne Moleküle auf Tumorzellen. Die Wirksamkeit dieser Medikamente hängt jedoch von der erblichen Veranlagung und der individuellen Beschaffenheit der Tumorzellen eines Patienten ab. Auf der Suche nach Möglichkeiten, wie die Wirksamkeit von Therapien besser vorhergesagt werden kann, werden sogenannte **Biomarker** analysiert. Diese Biomarker zeigen an, ob ein Medikament bei einem bestimmten Patienten wirkt und helfen dabei, dem Patienten unwirksame Therapien zu ersparen.

In diesem Projekt wollen wir untersuchen, wie ein therapeutischer Antikörper auf Magenkrebszellen wirkt und welche Biomarker seine Wirksamkeit vorhersagen können. Dieser Antikörper mit der Bezeichnung **Cetuximab** hemmt ein zelluläres Protein namens **EGF-Rezeptor**, das auf Tumorzellen überrepräsentiert sein kann.

Zur Beantwortung der ungelösten Fragen hinsichtlich der Auswahl von Patienten mit Magenkrebs, die von einer Therapie mit dem Medikament Cetuximab profitieren, haben wir in den letzten Jahren therapie-begleitende Untersuchungen an Magentumoren und Magenkrebs-Zelllinien durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen weisen darauf hin, dass überraschenderweise die Anwesenheit eines auf der Oberfläche von gesunden und entarteten Zellen vorhandenen Proteins namens **E-Cadherin** ein günstiger Faktor für die Wirksamkeit der Therapie ist. Wenn dieses Protein jedoch auf Tumorzellen vollständig ausgeschaltet oder teilweise unwirksam ist, wirkt sich dies negativ auf den Ausgang der Therapie aus. Wir sehen daher E-Cadherin als möglichen Biomarker an und möchten diese Annahme im Rahmen des hier beantragten Projektes experimentell untermauern.

Unsere Untersuchungen können einen wichtigen Beitrag für die Auswahl von Patienten mit Magenkrebs leisten, die von einer Therapie mit dem Medikament Cetuximab und Chemotherapie profitieren können.