

Blockade des Insulin-Growth-Factor Pathways

# Erfolge und Misserfolge der letzten Jahre

Das komplexe Insulin-like Growth Factor (IGF) Signalnetzwerk spielt eine wichtige Rolle in Wachstum und Entwicklung. Der Zusammenhang zwischen deregulierter IGF-Signalachse und Karzinogenese wurde bereits zu Beginn der 80-er Jahre beschrieben, gefolgt von Publikationen zum Effekt der Hemmung des IGF-Rezeptors, beispielsweise in Brustkrebszelllinien (Arteaga and Osborne 1989). Das IGF-Signalnetzwerk ist auch assoziiert mit Resistenz gegenüber Bestrahlung und zytotoxischer Chemotherapie (Turner, Haffty et al. 1997; Gooch, Van Den Berg et al. 1999).



**Dr. med. Aurelius Omlin**  
St. Gallen

**Dr. med. Christian Weisshaupt**  
St. Gallen

**Prof. Dr. med. Silke Gillissen**  
St. Gallen



Le réseau de signalisation complexe de l'insulin-like Growth Factor (IGF) joue un rôle important dans la croissance et le développement. La relation entre l'axe de signal dérégulée de l'IGF et la carcinogenèse a été décrite au début des années 80, suivie par des publications sur l'effet de l'inhibition du récepteur de l'IGF, par exemple dans des lignées cellulaires du sein (Arteaga et Osborne, 1989). Le réseau de signalisation de l'IGF est également associé à la résistance aux rayonnements et à la chimiothérapie cytotoxique (Turner, Haffty et al, 1997; Gooch, Van Den Berg et al, 1999)

Nun, etwa 30 Jahre später muss eine ernüchternde Bilanz gezogen werden, denn keine der IGF gerichteten Therapien konnten bis jetzt erfolgreich in den klinischen Alltag integriert werden. Die vorliegende Arbeit soll die molekularen Grundlagen und den aktuellen Stand der klinischen Forschung zusammenfassen.

## Die IGF Signalachse

Zur IGF Signalachse gehören die Liganden IGF1, IGF2 und Insulin, sechs IGF-Bindungsproteine (IGFBP) sowie die Rezeptoren IGF1-R, IGF2-R und der Insulinrezeptor. Der IGF1- und der Insulinrezeptor werden beide aus einem langen Gen-Transkript synthetisiert und bestehen aus einer alpha (extrazellulär) und einer beta-Einheit (transmembranöse Tyrosinkinase), welche kovalent zu einem ab-Hemirezeptor verlinkt sind. Zwei Hemirezeptoren bil-

den ein komplettes IGF1-Rezeptor- Molekül (a2b2 Tetramer). Da für den IGF1- und Insulin-Rezeptor Splicing Varianten bestehen (IGF1-R und IGF1-Rs; Ins-R-A und Ins-R-B) und sich die Hemirezeptoren beliebig zu Homo- oder Heterodimeren vereinigen können, sind total 8 Rezeptoren mit Tyrosinkinase-Aktivität möglich (Tab. 1). Die tetramere Struktur führt dazu, dass der Rezeptor nur durch Bindung eines Liganden aktiviert werden kann. Mindestens sechs IGF-Bindungsproteine binden und regulieren die Liganden (IGF1 und IGF2) in der extrazellulären Flüssigkeit wobei der grösste Anteil von beispielsweise IGF1 an das Protein IGFBP-3 gebunden ist. In dieser komplexierten Form kann IGF1 nicht an den Rezeptor binden. In Stresssituationen wird IGFBP-3 proteolytisch degradiert und der IGF1-Ligand freigesetzt. Der IGF1-R und die Insulinrezeptoren sind in komplexe intrazelluläre Signaltransduktions-Netzwerke eingebunden, wovon in neoplastisch transformierten Zellen der PI3K-AKT-mTOR und der RAS-RAF-ERK-MEK-Pathway sicherlich am Wichtigsten sind (Belfiore, Frasca et al. 2009; Heidegger, Pircher et al. 2011; Olmos, Martins et al. 2011; Yee 2012).

Diese kurze Zusammenstellung der molekularen Grundlagen soll die Komplexität des IGF-Netzwerkes veranschaulichen, welches sowohl in der physiologischen Entwicklung wie auch in der Karzinogenese eine wichtige Rolle spielt. Diese duale Rolle lässt erahnen, dass die Blockierung einzelner Elemente in der Krebstherapie mit Schwierigkeiten verbunden ist.

**TAB. 1 IGF-Rezeptoren**

Rezeptor	IGF1-R	IGF2-R	INS-R-A	INS-R-B	Hybrid IGF1-R und INS-R
Bindungspartner	IGF1 und IGF2 Insulin (geringe Affinität)	Keine intrazelluläre Komponente, keine Signaltransduktion	Insulin und IGF2 IGF1 (geringe Affinität)	Insulin, IGF2, IGF1 (geringe Affinität)	Insulin, IGF1 und IGF2. Bindung abhängig von der INS-R Isoform
Expression	Ubiquitär im fötalen Gewebe. Tumoren, vor allem Mamma-, Prostata-, Ovarial-, Kolorektal-, Nierenzell-Karzinome, Rhabdomyosarkome, Ewing-Sarkom, Multiples Myelom	Hämatopoietische Zellen, Leber, Niere. Prostata-, Hepatozelluläres-Karzinom	Ubiquitär, vor allem auch in fötalem Gewebe Prädominante Expression in Tumorgewebe	Leber, Muskel, Fettgewebe, Nieren	In allen Geweben, die IGFR oder INS-R exprimieren

### Aktueller Stand der klinischen Forschung

Die ersten therapeutischen Ansätze im IGF-Netzwerk waren monoklonale IGF1-Rezeptor Antikörper, weiter sind Tyrosinkinaseinhibitoren und monoklonale Antikörper gegen die Liganden IGF1 und 2 entwickelt worden (Tab. 3). Innert wenigen Jahren wurden eine ganze Reihe dieser Moleküle in klinischen Phase 1/2 Studien

getestet, wobei die intensiven klinischen Forschungsbemühungen leider nicht von durchschlagendem Erfolg gekrönt waren. In der Folge werden die wichtigsten Studien kurz vorgestellt.

Monoklonale Antikörper sind gegen die extrazelluläre Liganden-Bindungsdomäne des IGF-1-Rezeptors gerichtet. In einer randomisierten Phase II Studie von Karp et. al zeigte die Inhibition des

**TAB. 2 Klinisch geprüfte IGF1R-Inhibitoren**

Substanzen mit Resultaten	Phase/Anzahl Patienten	Tumor/Therapiesituation	Therapiepartner	Resultate	Referenz
<b>Monoklonale Antikörper</b>					
MK 0646 (Dalotuzumab)	Phase 3 345 Patienten	mCRC, KRAS-Wildtyp/Progression nach Irinotecan und Oxaliplatin	Irinotecan/Cetuximab	Medianes PFS Dalotuzumab q1w vs. Dalotuzumab q2w vs. Placebo: 3.3 Monate (q1w), 5.4 Monate (q2w), vs. 5.6 Monate. Medianes OS: 10.8 Monate (q1w), 11.6 Monate (q2w) vs. 14 Monate. Subgruppenanalyse: IGF-1-Expression hoch: Dalotuzumab q1w vs. Placebo: PFS 3.7 vs. 5.7 Monate, OS 9.6 vs. 18.2 Monate	J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 3501) und J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 3531)
AMG 479 (Ganitumab)	Phase 3	Pankreas	Gemcitabine	Studienabbruch, Resultate ausstehend	
CP751,871 (Figitumumab)	Phase 2 204 Patienten	Kastrationsresistentes Prostatakarzinom/bzgl. Chemotherapie naiv	Docetaxel/Prednison	nicht publiziert	
	Phase 3 583 Patienten	NSCLC (non-adeno)	Erlotinib	nicht publiziert	
		NSCLC (non-adeno)	Carboplatin/Paclitaxel	Studienabbruch bei Überschreiten einer HR von 1.1 zugunsten Carboplatin und Taxol ohne Figitumumab	J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 7500)
	Phase 2 168 Patienten	mCRC/Therapie-refraktär		Kohorte A (20 mg Figitumumab q3w), Kohorte B (30 mg Figitumumab q3w). Medianes OS 5.8 (A) und 5.6 (B) Monate. Trend für längeres OS wenn IGF-1 erhöht: A: 6.7 vs. 5.0 Monate, HR 0.68 (95%CI 0.43-1.07), B: 5.9 vs 3.8 Monate, HR 0.65 (09%CI 0.38-1.12)	J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 3525)
IMC-A12 (Cixutumumab)	Phase 2 45 Patienten	Thymom, Thymuskarzinom/vorbehandelt mit Chemotherapie		Thymom: PR 4 Patienten (13%), SD 23 Patienten (77%), PD 3 Patienten (10%). Thymuskarzinom: PR 0 Patienten, SD 5 Patienten (42%), PD 7 Patienten (58%)	J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 7033)
	Phase 2 113 Patienten	Sarkome/Rezidive		Medianes PFS (Wochen): 6.1 Rhabdomyosarkom (n=17), 6.0 Leiomyosarkom (n=22), 12.1 Adipozytisches Sarkom (n=37), 6.4 Synovialsarkom (n=17) und 6.4 Ewingsarkom (n=18)	Eur J Cancer. 2013 Jul 5. pii: S0959-8049(13)00485-1. doi: 10.1016/j.ejca.2013.06.010
	Phase 2 26 Patienten	Metastasiertes Adrenocorticales Karzinom	Temsirolimus	11 von 26 Patienten mit SD > 6 Monate	British Journal of Cancer 108, 826-830 (5 March 2013)
	Phase 2 20 Patienten	Mesotheliom/ vorbehandelt mit Chemotherapie		nicht publiziert	
R-1507	Phase 2 172 Patienten	NSCLC	Erlotinib	PFS (Placebo vs R1507 q1w vs R1507 q3w) 1.5/1.87/2.7 q=ns. OS 8.1/8.1/12.1 q= ns.	J Clin Oncol 29:4574-4580
	Phase 2 115 Patienten	Ewing Sarkom		ORR (CR+PR): 10%, Dauer der Response, median: 29 Wochen, medianes OS: 7.6 Monate (95% CI, 6 bis 9.7 Monate)	J Clin Oncol 29:4541-4547
<b>Tyrosinkinaseinhibitoren</b>					
OSI-906	Phase 3	Adrenocorticales Karzinom	Placebo	ausstehend, GALACTIC-Trial	
	Phase 2 11 Patienten	Metastasiertes Mammakarzinom (HR pos.)	Erlotinib, Letrozole, Goserelin	nicht publiziert	
	Phase 2 18 Patienten	Met., kastrationsresistentes Prostatakarzinom		transiente PSA-Reduktion bei 8 Patienten, Stable Disease bei 8 Patienten gemäss RECIST	J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr e16022)

CRC = Colorectal Carcinoma; OS = Overall survival; PFS = Progression free survival; q1w, q2w, q3w = jede Woche, alle 2 Wochen, alle 3 Wochen; HR = Hazard Ratio; CI = Confidence Intervall; vs = versus; CR = Complete Response; PR = Partial Response; SD = Stable Disease; PD = Progressive Disease

**TAB. 3 Klinische Phase 1/2 Studien**

Substanzen in klinischer Testung	Phase/Entwicklungsstand
Monoklonale Antikörper gegen IGF1-R	
MK 0646 (Dalotuzumab)	Phase 3
AMG 479 (Ganitumab)	Phase 3
CP751,871 (Figitumumab)	Phase 3, gestoppt
IMC-A12 (Cixutumumab)	Phase 2
R 1507	Phase 2
Sch717454 (Robatumumab)	Phase 2, gestoppt
AVE 1642	Phase 2, gestoppt
BIIB022	Phase 2, gestoppt
Monoklonale Antikörper gegen IGF1 und IGF-2	
MEDI-573 (Dusigitumab)	Phase 2
BI836845	Phase 1
Bispezifischer Antikörper gegen IGF1-R und ErbB3	
Phase 2	Phase 1
Tyrosinkinase Inhibitoren	
OSI-906 (Linsitinib)	Phase 2
BMS-754807	Phase 2
Insm-18	Phase 1/2, gestoppt
AXL 1717	Phase 2
XL-228	Phase 1/2, gestoppt
Anti-Sense Oligonucleotide	
ATL1011	Phase 1, gestoppt

IGF1-Rezeptors mit dem monoklonalen Antikörper Figitumumab (CP751,871) zusätzlich zu Carboplatin und Paclitaxel ein statistisch signifikant besseres Ansprechen bei Patienten mit einem therapie-naiven lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC (Karp, Paz-Ares et al. 2009). Es wurden beinahe eine Verdoppelung der Ansprechrate (ORR 54% vs. 28%,  $p < 0.0001$ ) und eine deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (5.0 Monate vs. 3.53 Monate, HR 0.56, 95%CI 0.28–0.87) gefunden. Insbesondere fand sich eine Ansprechrate von 79% (11 von 14 Patienten) bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen. Aufgrund dieser vielversprechenden Resultate wurde eine Vielzahl von IGF1R-Inhibitoren entwickelt und klinisch geprüft (Tab. 2). Im November 2012 musste die Publikation dieser Daten allerdings zurückgezogen werden, da das Tumoransprechen teilweise nicht korrekt mit einem Follow-up-CT gemäss RECIST Kriterien bestätigt worden war. Die korrigierten Daten ergaben deutlich tiefere Zahlen mit einer Ansprechrate (ORR) von 37.4% vs. 28% ( $p = 0.027$ ) und ein medianes PFS von 4.5 Monaten mit Figitumumab/Carboplatin/Paclitaxel vs. 4.3 Monaten mit Carboplatin/Paclitaxel (HR 0.816, 95%CI 0.547–1.216).

Die Ergebnisse der bislang publizierten oder präsentierten Phase 3 Studien waren leider enttäuschend (Tab. 2), so wurde zum Beispiel die Folgestudie mit Figitumumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel bei NSCLC wegen Überschreiten einer Hazard-Ratio von 1.1 zu Gunsten von Carboplatin und Paclitaxel ohne Figitumumab vorzeitig abgebrochen (Jassem, Langer et al. 2010). Eine Studie bei metastasiertem kolorektalem Karzinom mit Dalotuzumab (MK 0646), einem weiteren IGF1R-Antikörper, in Kombination mit Irinotecan und Cetuximab zeigte in der ersten Analyse keinen Benefit, PFS und OS waren sogar etwas verringert (siehe Tabelle 2) (Watkins, Tabernero et al. 2011). Jedoch deutete eine retrospektive Subgruppenanalyse dieser Daten auf ein verlängertes PFS (3.7 vs. 5.7

Monate, HR 0.59, 95% CI 0.28–1.24) und OS (9.6 vs. 18.2 Monate, HR 0.67, 95% CI 0.31–1.45) bei Patienten mit Tumoren hin, welche eine hohe IGF1-Rezeptorexpression (gemessen mit RT-PCR, IHC und „Microarray expression profiling“) aufwiesen (Watkins, Ayers et al. 2012). Dies lässt vermuten, dass die IGF1-Rezeptor-Expression oder Quantifizierung möglicherweise als prädiktiver Faktor verwendet werden kann. Problematisch bei der Bestimmung der Rezeptordichte ist aber die bereits erwähnte Heterogenität des Rezeptors.

Interessanterweise scheinen die IGF1-Rezeptor gerichteten Therapien in Tumorarten wie dem Ewing-Sarkom oder dem Adrenocorticalen Karzinom Wirksamkeit zu zeigen. So zeigte sich in der Studie mit dem monoklonalen Antikörper R1507 bei Patienten mit therapieresistentem oder rezidiviertem Ewing Sarkom eine Ansprechrate von 10% und eine mediane Dauer des Ansprechens von 29 Wochen (Range 12 bis 94 Wochen). Auch in einer Phase-1-Studie mit Figitumumab konnte bei 14 Patienten mit adrenocorticalen Karzinom eine Ansprechrate von 57% gezeigt werden (Haluska, Worden et al. 2010). Eine Kombinationsstudie von Cixutumumab, einem monoklonalen IGF1R-Antikörper und Temsirolimus bei fortgeschrittenem adrenocorticalen Karzinom fand zudem eine Krankheitsstabilisierung von > 6 Monaten in 11 von 26 Patienten (42%) (Naing, Lorusso et al. 2013).

Mögliche Mechanismen, weshalb die Therapie bei den Tumorarten wie dem Ewing-Sarkom oder dem adrenocorticalen Karzinom anspricht, sind zum Beispiel folgende: Beim Ewing Sarkom sind die IGF1-Rezeptoren ubiquitär exprimiert und werden zusätzlich über IGF1 aus Ewing-Sarkom-Zellen autokrin stimuliert (Toretzky, Steinberg et al. 2001). Beim adrenocorticalen Karzinom tritt eine IGF2-Liganden-Überexpression bei mehr als 90% der Fälle auf, IGF2 stimuliert unter anderem den IGF1-Rezeptor.

**Weitere Therapieansätze**

Neben dem bisher erwähnten Therapieansatz mit monoklonalen Antikörpern werden Tyrosinkinaseinhibitoren (Tab. 2) getestet. Im Unterschied zu den monoklonalen Antikörpern haben diese eine geringere Spezifität und blockieren deshalb zum Teil auch anders konfigurierte Rezeptoren wie den Insulinrezeptor, da der Angriffspunkt der ATP-Bindungsstelle eine nahezu vollständige strukturelle Homologie bei den verschiedenen Rezeptoren aufweist (Siddle, Urso et al. 2001). Bisherige Phase 1 und 2 Studien zeigten antitumorale Aktivität bei soliden Tumoren (Beispielsweise Adrenocortikales Karzinom, Mammakarzinom, kastrationresistentes Prostatakarzinom), die Resultate einer Phase 3 Studie bei Adrenocortikalem Karzinom sind ausstehend (s. Tab. 2).

Weiter sind Anti-sense Oligonucleotide in Testung. Das sind kurze, zur IGF1-Rezeptor-Transkriptionssequenz komplementäre Einzelstrang-DNS- oder RNS-Moleküle. Dadurch wird die IGF1-Rezeptordichte reduziert, was in präklinischen Studien zu vermindertem Zellwachstum und Induktion von Apoptose führte (Sachdev and Yee 2007; Shen, Yang et al. 2008; Liu, Jin et al. 2010). In einer klinischen Pilot-Studie von Andrews et al. konnte bei vorbehandelten Patienten mit Astrozytomen WHO Grad 3 und 4 eine Verbesserung des klinischen Zustands sowie der radiologischen Befunde bei guter Verträglichkeit für die Therapie gezeigt werden (Andrews, Resnicoff et al. 2001). Die Applikation der Antisense-Oligonucleotide kann nur parenteral erfolgen.

Zusätzlich werden monoklonale Antikörper getestet, welche kombiniert nicht gegen den Rezeptor aber gegen die Liganden IGF1- und IGF2- gerichtet sind (z.B. BI836845).

## Nebenwirkungen

Eine Schwierigkeit der IGF1-R gerichteten Therapien liegt in ihrem Angriffspunkt, welcher nicht nur in der Karzinogenese, sondern auch im gesunden Organismus wichtige und strenge Wachstumsfaktoren darstellt.

IGF1 wird nach Stimulation durch Growth Hormone (GH) in der Leber produziert und führt dann in den meisten Geweben physiologischerweise zu Wachstum. Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass bei Personen mit einem angeborenen GH-Rezeptor-Defekt seltener Krebserkrankungen entstehen (Shevah and Laron 2007).

Nach medikamentöser Blockade des IGF1-Rezeptors kommt es durch den Wegfall des negativen Feedbacks zur Steigerung der GH-Produktion und somit auch zur vermehrten Produktion von IGF1, was so auch in Phase-1-Studien gezeigt werden konnte (Haluska, Shaw et al. 2007; Tolcher, Sarantopoulos et al. 2009; Atzori, Taber-nero et al. 2011). Dies wäre kein Problem, wenn der Antikörper den IGF-1-Rezeptor genügend blockieren würde und der IGF1-Ligand nicht noch an anderen Rezeptoren eine Wirkung entfalten könnte. Leider gibt es Hinweise dafür, dass erhöhte IGF1-Spiegel auch den Insulinrezeptor aktivieren können, weiter ist bekannt, dass einige Krebszellen direkt GH-Rezeptoren aufweisen und somit durch den erhöhten GH-Spiegel direkt stimuliert werden können (van Garderen and Schalken 2002).

Durch den erhöhten GH-Spiegel kann eine Insulinresistenz entstehen, was von Patienten mit konstitutionell erhöhten GH-Spiegeln bei der Akromegalie bekannt ist (Moller and Jorgensen 2009). Hierdurch kann es zur Hyperglykämie und zum Anstieg des Insulin-Spiegels kommen, was problematisch ist, da die Antikörper gegen IGF1-Rezeptoren den Insulinrezeptor unzureichend blockieren und somit die Insulinsignalkaskade aktiviert wird (Haluska, Shaw et al. 2007).

Weitere Nebenwirkungen der IGF1-Rezeptor gerichteten Therapien sind Fatigue (37%), Diarrhoe (21%), Appetitlosigkeit (21%) und Hämatotoxizität wie Anämie (16%) und Thrombozytopenie (10%) am Beispiel der Therapie mit R1507 bei Ewing Sarkom Patienten (Pappo, Patel et al. 2011).

## Ausblick

Für die Weiterentwicklung von IGF-Netzwerk gerichteten Therapien wird wichtig sein, dass prädiktive Biomarker gefunden werden, welche ein Ansprechen auf die IGF1-Rezeptor gerichtete Therapie voraussagen. Potentiell kann die Überexpression des IGF1-Rezeptors auf Tumorzellen als solcher Faktor angenommen werden, was z. Bsp. bei der oben erwähnten Studie mit Dalotuzumab beim kolorektalen Karzinom in der retrospektiven Subgruppenanalyse gezeigt wurde, bisher wurden diese Daten aber nicht validiert. Schwierig hierbei ist aber, dass durch die komplizierte Biologie des IGF1-Rezeptors mit den verschiedensten Konfigurationsmöglichkeiten, durch alleinige Rezeptorbestimmung wahrscheinlich nur schwierig eine verlässliche prädiktive Aussage gemacht werden kann.

Kombinationstherapien mit Inhibitoren der verschiedenen interagierenden zellulären Signalkaskaden (zBsp.: mTOR, EGFR, MEK, PI3K) und auch Kombinationen mit verschiedenen Chemotherapeutika werden geprüft. Vor allem die Interaktion zwischen IGF-1R und EGFR, wobei die Inhibition des einen Rezeptors die Aktivierung des anderen Rezeptors auslöst ist bei verschiedenen Tumorentitäten beschrieben (Brustkrebs, kolorektales Karzinom, Pankreas-Karzinom, hepatozelluläres Karzinom) (Riedemann, Ta-

kiguchi et al. 2007). Einige laufende randomisierte Phase 2 und Phase 3-Studien (siehe Tabelle 3) werden weitere Erkenntnisse über die Einsatzmöglichkeiten der IGF1-Rezeptor gerichteten Therapie erbringen. Dass der IGF1-Rezeptor in der Onkogenese, Tumorprogression, Invasion und Metastasierung eine wichtige Rolle spielt, gilt als unbestritten, der richtige und wirksame Einsatz von Substanzen, welche im IGF1-Signalnetzwerk eingreifen, ist aber weiterhin noch nicht geklärt.

**Dr. med. Aurelius Omlin**  
**Dr. med. Christian Weisshaupt**  
**Prof. Dr. med. Silke Gillessen**

Kantonsspital St.Gallen  
 Rorschacherstrasse 95, 9007 St.Gallen  
 aurelius.omlin@kssg.ch

## + Literatur

am Online-Beitrag unter: [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

### Take-Home Message

- ◆ Die IGF Signalachse und insbesondere der IGF1-Rezeptor spielen eine wichtige Rolle bei der Onkogenese, Tumorprogression, Invasion und Metastasierung und sind deshalb ein spannender Ansatzpunkt für zielgerichtete Therapien
- ◆ Der IGF1-Rezeptor besteht aus zwei Hemirezeptoren, welche aus verschiedenen Untereinheiten zusammengestellt werden können. Daraus resultieren insgesamt 8 verschiedene Rezeptorkonfigurationen. Dies erklärt die Problematik bei der Herstellung von möglichst effizient bindenden Antikörpern
- ◆ Die GH-IGF1-Signalachse ist ein streng reguliertes endokrines System. Die Blockade des IGF1-Rezeptors führt durch den Wegfall des negativen Feedbacks zur Steigerung der GH- und IGF1-Liganden-Spiegel, was zu Insulinresistenz, Hyperglykämie-Neigung und möglicherweise zu einer schädlichen Stimulation der Zellproliferation über anders konfigurierte und somit nicht geblockte Rezeptoren führt
- ◆ Es wird notwendig sein, dass prädiktive Biomarker gefunden werden. Die Messung der Häufigkeit von IGF1-Rezeptoren an der Zelloberfläche von neoplastischen Zellen alleine, scheint dafür nicht zu genügen

### Message à retenir

- ◆ L'axe signal de l'IGF et en particulier le récepteur de l'IGF1 jouent un rôle important dans l'oncogenèse, la progression de la tumeur, l'invasion et les métastases et ils sont donc un point de départ intéressant pour des thérapies ciblées
- ◆ Le récepteur de l'IGF-1 se compose de deux hémirecepteurs, qui peuvent être composés de différentes sous-unités. Cela se traduit par un total de huit configurations de récepteurs différents. Ceci explique la difficulté de la production d'anticorps de liaison les plus efficaces
- ◆ Le signal de l'axe GH-IGF-1 est un système endocrinien strictement réglementé. Le blocage du récepteur de l'IGF-1 mène à travers l'élimination de la rétroaction négative à l'augmentation des taux des ligands GH et IGF-1, conduisant à une résistance à l'insuline, une tendance à l'hyperglycémie et peut conduire à une stimulation nocive de la prolifération cellulaire par des récepteurs autrement configurés et qui par conséquence ne sont pas bloqués
- ◆ Il sera nécessaire de trouver des marqueurs prédictifs. La mesure de la fréquence des récepteurs de l'IGF1 sur la surface cellulaire de cellules néoplasiques seul ne semble pas être suffisante pour cela

**Literatur:**

- Andrews, D. W., M. Resnicoff, et al. (2001). "Results of a pilot study involving the use of an antisense oligodeoxynucleotide directed against the insulin-like growth factor type I receptor in malignant astrocytomas." *J Clin Oncol* 19 (8): 2189-2200.
- Arteaga, C. L. and C. K. Osborne (1989). "Growth inhibition of human breast cancer cells in vitro with an antibody against the type I somatomedin receptor." *Cancer Res* 49 (22): 6237-6241.
- Atzori, F., J. Tabernero, et al. (2011). "A phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of dalotuzumab (MK-0646), an anti-insulin-like growth factor-1 receptor monoclonal antibody, in patients with advanced solid tumors." *Clin Cancer Res* 17 (19): 6304-6312.
- Belfiore, A., F. Frasca, et al. (2009). "Insulin receptor isoforms and insulin receptor/insulin-like growth factor receptor hybrids in physiology and disease." *Endocr Rev* 30 (6): 586-623.
- Gooch, J. L., C. L. Van Den Berg, et al. (1999). "Insulin-like growth factor (IGF)-I rescues breast cancer cells from chemotherapy-induced cell death--proliferative and anti-apoptotic effects." *Breast Cancer Res Treat* 56 (1): 1-10.
- Haluska, P., H. M. Shaw, et al. (2007). "Phase I dose escalation study of the anti-insulin-like growth factor-I receptor monoclonal antibody CP-751,871 in patients with refractory solid tumors." *Clin Cancer Res* 13 (19): 5834-5840.
- Haluska, P., F. Worden, et al. (2010). "Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the anti-IGF-1R monoclonal antibody figitumumab in patients with refractory adrenocortical carcinoma." *Cancer Chemother Pharmacol* 65 (4): 765-773.
- Heidegger, I., A. Pircher, et al. (2011). "Targeting the insulin-like growth factor network in cancer therapy." *Cancer Biol Ther* 11 (8): 701-707.
- Jassem, J., C. J. Langer, et al. (2010). "Randomized, open label, phase III trial of figitumumab in combination with paclitaxel and carboplatin versus paclitaxel and carboplatin in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC)." *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 7500).
- Karp, D. D., L. G. Paz-Ares, et al. (2009). "Phase II study of the anti-insulin-like growth factor type 1 receptor antibody CP-751,871 in combination with paclitaxel and carboplatin in previously untreated, locally advanced, or metastatic non-small-cell lung cancer." *J Clin Oncol* 27 (15): 2516-2522.
- Liu, S., F. Jin, et al. (2010). "Antisense treatment of IGF-1R enhances chemosensitivity in squamous cell carcinomas of the head and neck." *Eur J Cancer* 46 (9): 1744-1751.
- Moller, N. and J. O. Jorgensen (2009). "Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects." *Endocr Rev* 30 (2): 152-177.
- Naing, A., P. Lorusso, et al. (2013). "Insulin growth factor receptor (IGF-1R) antibody cixutumumab combined with the mTOR inhibitor temsirolimus in patients with metastatic adrenocortical carcinoma." *Br J Cancer* 108 (4): 826-830.
- Olmos, D., A. S. Martins, et al. (2011). "Targeting the Insulin-Like Growth Factor 1 Receptor in Ewing's Sarcoma: Reality and Expectations." *Sarcoma* 2011: 402508.
- Pappo, A. S., S. R. Patel, et al. (2011). "R1507, a monoclonal antibody to the insulin-like growth factor 1 receptor, in patients with recurrent or refractory Ewing sarcoma family of tumors: results of a phase II Sarcoma Alliance for Research through Collaboration study." *J Clin Oncol* 29 (34): 4541-4547.
- Riedemann, J., M. Takiguchi, et al. (2007). "The EGF receptor interacts with the type 1 IGF receptor and regulates its stability." *Biochem Biophys Res Commun* 355 (3): 707-714.
- Sachdev, D. and D. Yee (2007). "Disrupting insulin-like growth factor signaling as a potential cancer therapy." *Mol Cancer Ther* 6 (1): 1-12.
- Shen, Y. M., X. C. Yang, et al. (2008). "Enhanced therapeutic effects for human pancreatic cancer by application K-ras and IGF-1R antisense oligodeoxynucleotides." *World J Gastroenterol* 14 (33): 5176-5185.
- Shevah, O. and Z. Laron (2007). "Patients with congenital deficiency of IGF-I seem protected from the development of malignancies: a preliminary report." *Growth Horm IGF Res* 17 (1): 54-57.
- Siddle, K., B. Urso, et al. (2001). "Specificity in ligand binding and intracellular signalling by insulin and insulin-like growth factor receptors." *Biochem Soc Trans* 29 (Pt 4): 513-525.
- Tolcher, A. W., J. Sarantopoulos, et al. (2009). "Phase I, pharmacokinetic, and pharmacodynamic study of AMG 479, a fully human monoclonal antibody to insulin-like growth factor receptor 1." *J Clin Oncol* 27 (34): 5800-5807.
- Toretzky, J. A., S. M. Steinberg, et al. (2001). "Insulin-like growth factor type 1 (IGF-1) and IGF binding protein-3 in patients with Ewing sarcoma family of tumors." *Cancer* 92 (11): 2941-2947.
- Turner, B. C., B. G. Haffty, et al. (1997). "Insulin-like growth factor-I receptor overexpression mediates cellular radioresistance and local breast cancer recurrence after lumpectomy and radiation." *Cancer Res* 57 (15): 3079-3083.
- van Garderen, E. and J. A. Schalken (2002). "Morphogenic and tumorigenic potentials of the mammary growth hormone/growth hormone receptor system." *Mol Cell Endocrinol* 197 (1-2): 153-165.
- Watkins, D. J., M. Ayers, et al. (2012). "Molecular analysis of the randomized phase II/III study of the anti-IGF-1R antibody dalotuzumab (MK-0646) in combination with cetuximab (Cx) and irinotecan (Ir) in the treatment of chemorefractory KRAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC)." *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 3531).
- Watkins, D. J., J. Tabernero, et al. (2011). "A randomized phase II/III study of the anti-IGF-1R antibody MK-0646 (dalotuzumab) in combination with cetuximab (Cx) and irinotecan (Ir) in the treatment of chemorefractory metastatic colorectal cancer (mCRC) with wild-type (wt) KRAS status." *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 3501).
- Yee, D. (2012). "Insulin-like growth factor receptor inhibitors: baby or the bathwater?" *J Natl Cancer Inst* 104 (13): 975-981.