

## „MAGISCHE KUGELN“ GEGEN KREBSZELLEN Prof. Suttorp berichtet in der Villa über Medikamente gegen Krebs



Wenn Kinder an Krebs erkranken, so müssen ihre Eltern, neben allen Problemen des täglichen Lebens, das für die ganze Familie neu zu organisieren ist, auch die Last schwerer Entscheidungen tragen: Zur lebensnotwendigen Chemotherapie ebenso wie zu Operationen und zur Strahlentherapie ist ihre Einwilligung erforderlich. Aber nicht nur für betroffene Eltern, auch für Mitglieder unseres Vereins und weitere Interessierte war aufschlussreich, was Herr Prof. Dr. med. Meinolf Suttorp vom Bereich Hämatologie/Onkologie der Kinderklinik über bekannte und neuentwickelte Medikamente zur Behandlung von Krebs im Kindesalter berichtete. Zu dieser Informationsveranstaltung des Sonnenstrahl e. V. hatten sich am 3. November 2007 etwa zwanzig Zuhörer im Konferenzraum der Villa eingefunden.

Als Begründer der Chemotherapie gilt Paul Ehrlich (1854- 1915), der 1908 den Nobelpreis für Medizin bekam. Von ihm stammt die Vision, „... magische Kugeln zu gießen, die gleichsam wie die Zauberkugeln des Freischütz nur die Krankheitserreger treffen“. Herr Prof. Suttorp nahm in seinem Vortrag Bezug auf Ehrlichs Traum. Er schilderte zunächst, wie Zellen wachsen und sich vermehren, um

dann zu erläutern, wie man eben diese Prozesse, die bei Krebszellen „aus dem Ruder gelaufen sind“, durch die Chemotherapie unterbrechen kann. „Intelligenter“ ist aber eine Therapie, die direkt bei den Mechanismen ansetzt, die das verhängnisvolle Wachstum der Krebszellen verursachen.

Allgemein bekannt ist, dass die Zellen sich durch Teilung (s. Kasten rechts) vermehren, für den reibungslosen Ablauf der Lebensprozesse ist es aber auch notwendig, dass Zellen absterben und durch neue ersetzt werden. Auch dafür gibt es ein genetisches

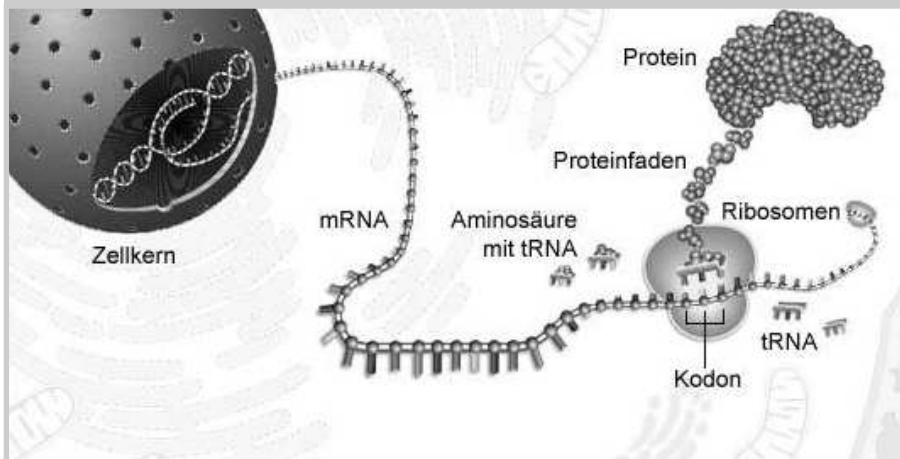
Programm, das die Zellen veranlasst, nach bestimmter Zeit „Selbstmord“ zu begehen. Die derart programmierte Lebensdauer einer Zelle im menschlichen Organismus kann sehr unterschiedlich sein, im Bereich von wenigen Tagen (z. B. weiße Blutkörperchen) bis zu mehreren Jahren (Knochenzellen).

Bei Krebszellen ist nun dieser Prozess des programmierten Zelltodes („Apoptose“) gestört, sie wachsen und teilen sich unkontrolliert und können auch ihre Funktion im Gesamtorganismus nicht mehr erfüllen.

### Proteinsynthese in der Zelle

Um die Wirkungsweise von Krebsmedikamenten zu verstehen, ist es notwendig, sich vor Augen zu halten, welche Prozesse in gesunden Körperzellen ablaufen und welche Lebenszyklen sie durchlaufen.

Anhand anschaulicher Vergleiche - die Zelle als Produktionsstätte - erläutert Herr Prof. Suttorp, wie in der Zelle Proteine (Eiweiße) produziert werden, also die Stoffe, die gebraucht werden, damit die Zelle ihre Funktion im jeweiligen Körpergewebe erfüllen kann. Der Bauplan dafür, nämlich die Erbinformation in Form der DNA,



befindet sich im Zellkern. Die so genannten mRNA-Moleküle (einstängige Kopien der DNA) bringen die Information zu den Poly-somen, den Orten der Protein-synthese. tRNA-Moleküle liefern hier die Aminosäuren an, d. h. die Bausteine, aus denen genau nach Bauplan die Proteinmoleküle zusammengesetzt werden. Je nach Zelltyp wird aber immer nur ein bestimmter geringer Teil der Erbinformation ausgelesen - eine Hautzelle hat andere Aufgaben als eine Leberzelle.

**Die klassische Krebs-Chemotherapie - Zytostatika**

Gerade dieses schnelle Wachstum der Krebszellen lieferte erste Ansatzpunkte für eine Chemotherapie mit Zytostatika, d. h. Medikamenten, die Zellwachstum oder -teilung an unterschiedlichen Stellen des Lebenszyklus der Zelle stören.

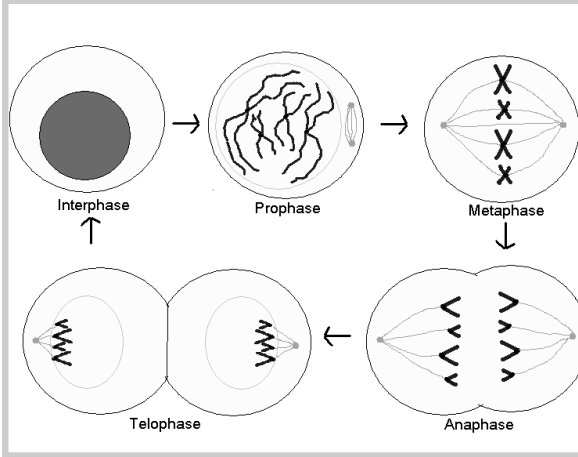
Alkylantien beispielsweise sind Substanzen, die die DNA so vernetzen, dass die Aufspaltung in Einzelstränge behindert wird - die Erbinformation kann daher bei der Zellteilung nicht mehr korrekt verdoppelt werden. Ähnlich können bestimmte Antibiotika wirken, die aus Pilzen isoliert werden.

Antimetabolite werden als falsche Bausteine in die DNA oder RNA „eingeschmuggelt“ und stören so deren Funktion. Andere Zytostatika provozieren Brüche der DNA-Stränge (Topoisomerasehemmer) oder behindern die Bildung des Spindelapparates, welcher eine wichtige Funktion bei der Zellteilung hat (Mitosehemmer, Taxane). Eine Bekämpfung des bösartigen Zellwachstums und der -vermehrung kann auch erfolgen, indem man die Proteinsynthese und -funktion stört (Asparaginase, Signalkaskaden-Inhibitoren).

Alle diese Medikamente wirken aber im Grunde unspezifisch, unterscheiden ihrer Funktion nach nicht zwischem gesundem und krankem Gewebe. Ihr Einsatz führt nur deshalb zum Erfolg, weil Krebszellen aufgrund ihres schnellen Wachstums und der unkontrollierten Vermehrung Störungen gegenüber besonders anfällig sind. (Prof. Suttrop: „Wer am schnellsten rennt, fällt auch am ehesten hin!“) Dasselbe gilt aber auch für „normale“ Körperzellen mit kurzer Lebensdauer und daher häufiger Zellteilung. Dies ist der Grund für die z. T. außerordentlich schlimmen Nebenwirkungen der Krebschemotherapien mit Zytostatika (Haarausfall, Entzündung der Mundschleimhaut, Entzündung der Magen- und Darmschleimhaut mit Erbrechen und Durchfall,

**Zellteilung**

Teilt sich die Zelle, so muss die DNA verdoppelt werden, indem sie sich zunächst in zwei Einzelstränge teilt, an denen jeweils neue komplementäre Stränge gebildet werden, so dass am Ende zwei Kopien der ursprünglichen Doppelhelix vorliegen. Sie bilden dann durch Verknäueln die „Transportform“ der DNA, die Chromosomen, die durch den Spindelapparat zu den Polen der Zelle auseinandergezogen werden. Mit der Bildung einer neuen Zellmembran ist dann die Zellteilung abgeschlossen.



Sie bilden dann durch Verknäueln die „Transportform“ der DNA, die Chromosomen, die durch den Spindelapparat zu den Polen der Zelle auseinandergezogen werden. Mit der Bildung einer neuen Zellmembran ist dann die Zellteilung abgeschlossen.

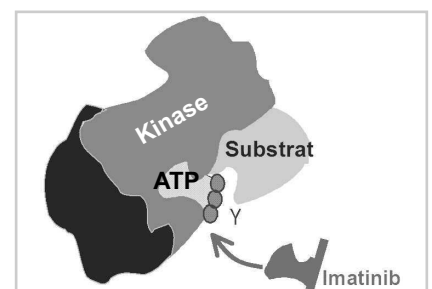
Störung der Blutbildung durch Knochenmarkdepression). Um sie möglichst zu verringern, behandelt man mit Kombinationen verschiedener Zytostatika in mehreren Therapiezyklen.

**Tyrosinkinase-Inhibitoren – ein Modell für eine intelligentere Krebstherapie**

Um ganz zielgerichtet Krebszellen und wirklich nur solche bekämpfen zu können, ist es notwendig, im Detail die Mechanismen zu erforschen, die zum unkontrollierten Wachstum und zur Unterdrückung der Apoptose, des programmierten Zelltodes, führen. Bei einer speziellen Form des Blutkrebses, der Chronisch Myeloischen Leukämie (CML), ist dies bereits gelungen. CML tritt meistens erst in höherem Lebensalter auf, jedoch erkranken in Deutschland pro Jahr auch ca. 20 Patienten unter 18 Jahren. Bei ihnen hat ein Austausch von Erbmaterial (Gensequenzen) zwischen dem 9. und dem 22. Chromosom stattgefunden, und infolgedessen ist die Aktivität bestimmter Enzyme, der Tyrosinkinasen, auf das Hundertfache gesteigert. Tyrosinkinasen übertragen Phosphatgruppen von ATP, dem „Kraftstoff“ der Zelle, auf die Aminosäure Tyrosin als Bestandteil eines Proteins. Diese Prozesse spielen eine

wichtige Rolle bei der Regulation der Zellvermehrung und -differenzierung; laufen sie nun hundertmal so schnell ab wie normal, so ist die Zelladhäsion reduziert, die Zellvermehrung gesteigert und die Apoptose blockiert - das Ergebnis ist CML: Eine singuläre molekulare Veränderung führt dazu, dass aus gesunden Zellen Krebszellen werden.

Stoppen kann man diesen verhängnisvollen Prozess, indem man den Platz, an dem das ATP-Molekül an das Kinase-Molekül andockt, mit dem Medikament Imatinib (Handelsname Glivec) blockiert. Mit der Einnahme einer Tablette pro Tag kann die CML aufgehalten werden, was sich in erheblich verbesserten Überlebenszeiten zeigt. Die Nebenwirkungen des Medikaments (Übelkeit, Muskelkrämpfe, Ödeme, Durchfall) sind weit weniger dramatisch als bei Zytostatika - eine Folge der Tatsache, dass es sich um eine selektive Therapie handelt, die



tatsächlich nur in den Krebszellen wirkt. Eine Heilung hat man damit allerdings noch nicht erreicht; setzt man das Imatinib ab, so flammt die CML wieder auf.

Bei manchen Patienten wirkt das Medikament auch von Anfang an nicht oder es tritt nach einiger Zeit eine Therapieresistenz gegenüber Imatinib auf. Inzwischen wurden noch weitere Tyrosinkinase-Inhibitoren (ATP-Antimetaboliten) entwickelt, die zum Teil auch gegen andere Krebsarten eingesetzt werden.

Ein weiteres Beispiel einer zielgerichteten Therapie („targeted therapy“) ist der Einsatz von

monoklonalen Antikörpern, d. h. Molekülen, die bestimmte, für Krebszellen charakteristische Strukturen auf der Zelloberfläche erkennen können und in deren „Schlepptau“ zellschädigende Substanzen (z. B. Radionuklide oder chemische Zellgifte) in die Krebszelle eingeschleust werden.

Gegen Ende seines Vortrags betonte Herr Prof. Suttorp, dass eine Strategie der Krebsbekämpfung vor allem dann Erfolge verspricht, wenn sie an möglichst vielen verschiedenen Stellen ins Krankheitsgeschehen eingreift, also nicht nur Wachstum und Vermehrung der Krebszellen im Auge hat, sondern

auch z. B. das Wachstum der den Tumor versorgenden Blutgefäße (Angiogenese) hemmt, versucht, die Blockade der Apoptose (des programmierten Zelltodes) aufzuheben und die Zelladhärenz so zu beeinflussen, dass die Gefahr der Bildung von Metastasen (Tochtergeschwülsten) reduziert wird. Dafür ist aber noch viel Forschungsarbeit notwendig, da man die zugrunde liegenden Prozesse im Detail kennen muss, um eingreifen zu können. Das Wundermittel gegen Krebs wird es nicht geben, aber mit fortschreitender Erkenntnis Hoffnung, Linderung und Heilung für viele Kranke.

