

Wissenschaftlicher Abend mit Herrn Prof. Suttorp

Immuntherapien und selektive molekulare Therapien - neue Wege in der Krebsbehandlung

Bei einem so komplexen Krankheitsgeschehen, wie es der Krebs darstellt, kann man auf ein Wundermittel nicht hoffen, aber in den vergangenen Jahrzehnten sind bedeutende Fortschritte erzielt worden. Über neuere Entwicklungen berichtete Herr Prof. Suttorp auf Wunsch der Eltern beim wissenschaftlichen Abend in der Elternvilla.

Schon vor Jahrhunderten versuchte man, Krebs durch Herausschneiden zu bekämpfen – am Anfang stand die chirurgische Therapie. Wenn der Krebs begrenzt ist, ist er nach der Operation sogar geheilt, nur ist das meist nicht der Fall. Vagabundierende Krebszellen tragen die Krankheit an andere Stellen des Körpers, so dass sich dort Tochtergeschwüre (Metastasen) bilden. Dagegen setzte man seit 1905 die Strahlentherapie (Röntgenstrahlen) und seit 1940 zytostatische (zellteilungshemmende) Chemotherapien ein, die allerdings nur deshalb erfolgreich sind, weil die Krebszellen sich schnell vermehren und deshalb besonders empfindlich sind. Gravierende Nebenwirkung ist aber, dass auch gesundes Gewebe geschädigt wird.

Neuere Therapien setzen auf die gezielte Unterstützung des Immunsystems mit spezifischen Antikörpern gegen

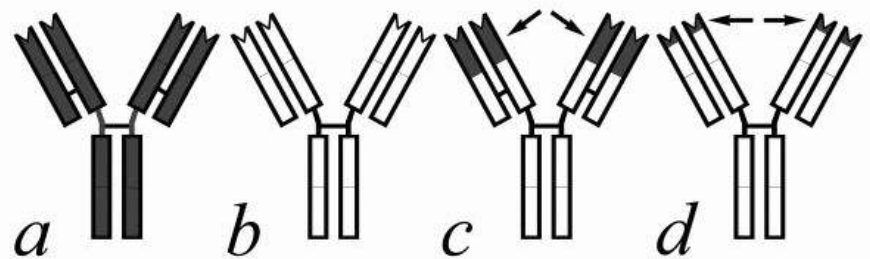
Krebszellen bis hin zur Stammzelltransplantation, bei der das ganze nicht mehr funktionierende Immunsystem ausgetauscht wird. Einige medikamentöse Therapien nutzen aus, dass gewisse Stoffwechselprozesse nur in Krebszellen stattfinden. Wenn es gelingt, sie zu stören oder zu blockieren, so stirbt die Krebszelle.

Mit monoklonalen Antikörpern Krebszellen gezielt vernichten

Seit den 80er Jahren des 20. Jahrhunderts gibt es Antikörpertherapien gegen Krebs. Die dahinter stehende Idee ist aber viel älter (1890 Gewinnung von Heilserum gegen Diphtherie aus dem Blut von Meerschweinchen durch Emil von Behring – Nobelpreis 1901) und hat vor allem bei der Bekämpfung von Infektionskrankheiten riesige Fortschritte ermöglicht.

Gegenüber den Anfängen der Antikörpertherapie, mit der man zunächst vor allem Infektionskrankheiten bekämpfte (Diphtherie, Tetanus), kann man heute die Antikörper viel besser reinigen und damit die Nebenwirkungen verringern. Spezies- (d. h. art-)fremde Antikörper werden aber immer noch eingesetzt.

Bei humanen Antikörpern treten keine allergischen Reaktionen auf, sie sind daher besonders gut verträglich. Mit gentechnischen Verfahren gewinnt man chimäre und humanisierte Antikörper, die sich ebenfalls durch sehr gute Verträglichkeit auszeichnen.



About-Enein F Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie 2010; 11 (4): 24-29 ©

Speziesfremder Antikörper: Der gesamte Antikörper stammt von der Maus (muriner Antikörper) oder von Primaten

Humaner Antikörper: Der gesamte Antikörper stammt vom Menschen

Chimärer Antikörper: Nur der variable Teil (Pfeile) stammt von der fremden Spezies

Humanisierter Antikörper: Nur die antigenbindende Stelle (Pfeile) stammt von der fremden Spezies

Seit 1975 kann man so genannte monoklonale Antikörper herstellen, die auf eine einzige Immunzelle zurückgehen und mit hoher Spezifität definierte Moleküle binden können – also genau das, was man braucht, wenn man gezielt nur die Krebszellen, aber nicht das gesunde Gewebe vernichten will. Allerdings lösen artfremde Antikörper (in der Regel von der Maus oder von Primaten) im menschlichen Organismus eine gegen sie gerichtete Immunantwort aus, müssen jedoch auch mit dem Immunsystem des Empfängers zusammenarbeiten. Eine therapeutische Anwendung war daher erst mit entsprechender Modifizierung der Antikörper erfolgreich. Inzwischen gibt es etwa 30 verschiedene Antikörper für die Krebsimmuntherapie, die überwiegend bei Erwachsenen eingesetzt werden. Der Vorteil, dass die Antikörper nur die Krebszellen mit bestimmten Merkmalen vernichten, bedeutet andererseits auch, dass man für jede Krankheit einen spezifischen Antikörper benötigt.

Erwachsene mit akuter lymphatischer Leukämie können z. B. schon heute mit Epratuzumab, einem chimären Antikörper, behandelt werden. Er erkennt das CD22-Antigen, das nur die Tumorzellen tragen, und zerstört sie. Für den Einsatz bei Kindern steht er kurz vor der Zulassung zur klinischen Prüfung. (Alle Medikamente für Krankheiten, die auch bei Erwachsenen vorkommen, werden erst an Erwachsenen ausprobiert.) In der Studie erhält eine Gruppe nach acht Wochen Therapie den Antikörper, die andere (Kontrollgruppe) nicht, um festzustellen, ob man damit das Rückfallrisiko senken kann. Ziel ist, Wirkung und Nebenwirkung miteinander zu vergleichen; es nützt schließlich nichts, wenn der Antikörper zwar sehr gut gegen die Krebszellen wirkt, aber auch so starke Nebenwirkungen hat, dass die Kinder an diesen statt am Rezidiv sterben. Im Verlauf der Studie wird immer wieder kontrolliert, wie wirksam die Therapie ist, und diejenigen, die nicht im Standardrisikorahmen einen

ausreichenden Abfall der Leukämiezellen zeigen, werden stammzelltransplantiert.

Am Beispiel dieser Studie sprach Herr Prof. Suttrop auch über die hohen Hürden, die genommen werden müssen, bevor die klinische Prüfung beginnen kann. Einerseits sind strenge Auflagen der Behörden zu erfüllen (Versicherungen, enormer Dokumentationsaufwand), andererseits haben die Pharmafirmen normalerweise wenig Interesse daran, weil es wenige krebskranke Kinder gibt. In diesem Falle will aber der Pharmahersteller nach der Zulassung für Erwachsene die Studie nun auch an Kindern durchführen. Im Allgemeinen rechnet man bei neuen Medikamenten mit einer Entwicklungszeit bis zur Zulassung von ca. zehn Jahren und Kosten von vielen Millionen Euro.

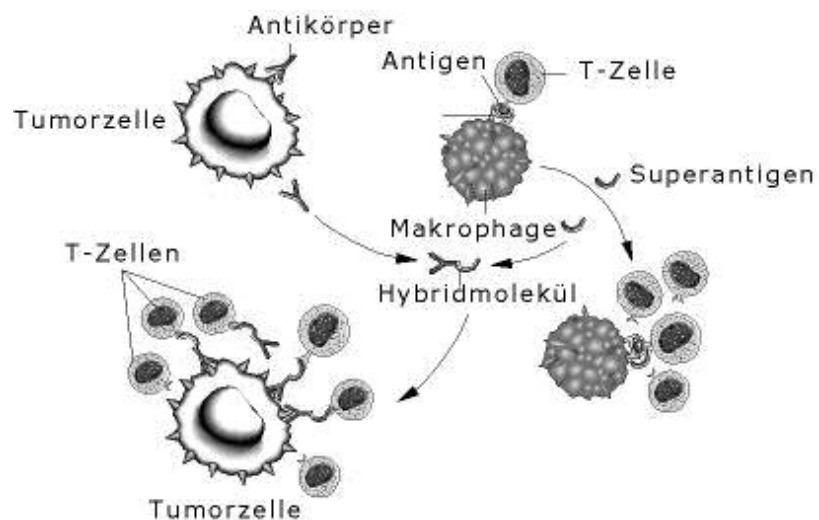
Gemeinsam im Kampf gegen die Tumorzellen: Antikörper und körpereigenes Immunsystem

Die Abbildung unten illustriert eine Weiterentwicklung der Krebsimmuntherapie, einen Antikörper, der schon als Sensation gefeiert wird und mit dessen Zulassung für Erwachsene im Laufe des nächsten Jahres gerechnet wird. Neben der Anbindung an die Tumorzelle mobilisiert dieser Antikörper auch die T-Zellen des körpereigenen Immunsystems, um die Krebszellen zu vernichten.

Mikrometastasen „aushungern“

Ein anderes Konzept der Krebsbekämpfung setzt bei der Neubildung der Gefäße an, die Metastasen mit Blut versorgen (s. Abbildung nächste Seite). Dabei versucht man die Metastasen in einem Stadium zu vernichten, wo sie noch sehr klein sind. Die Kehrseite der Medaille ist allerdings die schlechte Verträglichkeit des entsprechenden Antikörpers bei Kindern – zum gesunden Wachstum

Es gibt Antikörper, die zwar an bestimmte Oberflächenmerkmale der Tumorzelle binden, ohne dass dies aber zu deren Tod führt. Sie können durch die T-Zellen des Immunsystems unterstützt werden, die dazu jedoch durch körpereigene Antikörper stimuliert werden müssen, so dass sie die Krebszellen attackieren und aufessen. Verbindet man Stückchen beider Antikörper durch gentechnische Verfahren, dann hat man ein kleineres Molekül, das mit dem einen Ende an die Tumorzelle, mit dem anderen an die T-Zelle bindet. Weil das Molekül so klein ist, geht es in den Liquor (Hirnwasser), was die großen Antikörper nur sehr schlecht tun, und kann damit dort die Leukämiezellen bekämpfen.





gehört Gefäßbildung, und auch dieses normale Wachstum wird durch den Antikörper gestört.

Ein beispielloser therapeutischer Erfolg – mit einer Tablette am Tag die Leukämie kontrollieren

14

Eine besonders intelligente Therapie hat man für zwei (bei Kindern sehr seltene) extrem bösartige Formen der Leukämie (ALL(Ph+) und CML) entwickeln können, die man durch Chemotherapie überhaupt nicht behandeln kann und bei denen noch bis 2001 nur eine Stammzelltransplantation Heilungschancen eröffnete. Bei diesen Krebsformen ist es aber gelungen, im Detail die Mechanismen zu erforschen, die zum unkontrollierten Wachstum und zur Unterdrückung der Apoptose, des kontrollierten Zelltodes, führen. Die so genannten ATP-Moleküle, die Energielieferanten der Zelle, docken dabei an bestimmte Enzyme, die Tyrosinkinase, an, welche viele Vorgänge in den Zellen steuern. Diese Prozesse spielen eine wichtige Rolle bei der Regulierung der Zellvermehrung; laufen sie fehlgesteuert hundertmal so schnell ab wie normal, so ist überschießendes Wachstum – Leukämie – die Folge. Molekül-Designer haben nun ein Wirkstoffmolekül entwickelt, das die Stelle an der Tyrosinkinase, an der das ATP andockt, blockiert; damit hört das Wachstum auf, und die Leukämie ist unter Kontrolle.

Seit 2001 ist das Medikament Imatinib (Handelsname Glivec) zugelassen, und die Behandlungserfolge sind beeindruckend: Während früher nach sechs Jahren die Hälfte der Patienten (Erwachsene) verstorben war, kann man die mittlere Lebenserwartung der Patienten seit der Zulassung von Glivec noch gar nicht messen, sondern nur schätzen. Ältere Menschen sterben dann vermutlich gar nicht mehr an ihrer Leukämie, sondern an anderen Krankheiten.

Am Uniklinikum Dresden gab es unter der Leitung von Herrn Prof. Suttrop Forschungen zur CML (chronisch

Kleine Metastasen, Zellklümpchen von etwa acht Zellen, ernähren sich noch durch Diffusion, sie ziehen den Zucker und andere Nährstoffe einfach aus der Umgebung. Dies wird mit zunehmender Größe immer schwieriger, deshalb sendet die Metastase gefäßbildende Stoffe aus, die kleine Adern veranlassen, auszusprossen und den Tumor mit Blut zu versorgen. Es gibt aber einen (schon zugelassenen) Antikörper, der diese Botenstoffe wegfängt, und damit werden Mikrometastasen ausgehungert. Sterben die Mikrometastasen schon im Vorfeld durch die Unterdrückung der Gefäßbildung ab, so kann vielleicht in Zukunft die Chemotherapie verkürzt werden. Größere Metastasen werden dadurch allerdings nicht mehr getroffen, sie haben ja schon Gefäße, über welche die Chemotherapie den Tumor erreicht.

myeloische Leukämie) bei Kindern, deren Ergebnisse für sich sprechen: Zur Zeit der ersten Studie von 1996 bis 2003 mit 200 Patienten konnte die Leukämie nur durch Stammzelltransplantation geheilt werden, von 148 transplantierten Patienten sind 30 dennoch gestorben, für andere wurde kein Spender gefunden, so dass sie an der Leukämie starben. In der Nachfolgestudie, seit 2003, bekamen die betroffenen Kinder Imatinib – eine Tablette pro Tag, und von 132 Patienten leben noch 130, nur 18 erhielten eine Stammzelltransplantation. Sie können ein weitgehend unbeeinträchtigtes Leben führen, besuchen ganz normal die Schule oder absolvieren eine Ausbildung.

Über weitere Forschungsarbeiten zu Nebenwirkungen der Therapie mit Imatinib (Wachstumsstörungen und Veränderungen des Knochenstoffwechsels) berichtete Herr Prof. Suttrop in der Ausgabe 4/Dezember 2012 des Sonnenstrahls. Sie werden durch die Peter-Escher-Stiftung und damit durch Gelder mitfinanziert, die bei der Koch-Gala des Sonnenstrahl e. V. eingenommen wurden.

Bestrahlung mit Protonen

Auch im Bereich der Strahlentherapie, die schon seit der Entdeckung der Röntgenstrahlen zur Krebsbekämpfung eingesetzt wird, beschreitet man neue Wege. Zur Zeit wird am Universitätsklinikum in Dresden eine Protonentherapieanlage errichtet, in der schon 2014 die ersten Patienten behandelt werden sollen. Ein Teilchenbeschleuniger liefert Protonen, die mit bis zu 60 % der Lichtgeschwindigkeit präzise auf den Tumor gelenkt werden können und beim Eindringen in den menschlichen Körper den größten Teil ihrer Energie direkt im Tumorherd entladen. Umgebendes, gesundes Gewebe wird dabei weitgehend geschont.

Marlies Berndt

Das Bildmaterial für diesen Artikel wurde freundlicherweise von Herrn Prof. Dr. med. M. Suttrop zur Verfügung gestellt, dem wir im Namen der Gäste auch herzlich für seinen interessanten Vortrag und das Gespräch danken.

Die in unserer Zeitschrift erschienenen Berichte über wissenschaftliche Nachmittage bzw. Abende mit Herrn Prof. Suttrop finden Sie jetzt auch auf unserer Homepage www.sonnenstrahl-ev.org.