

Medizin als Maßanzug: Entwicklung OPTIMALER BEHANDLUNGSMETHODEN

» Wieso, weshalb, warum? Wer die Ursache einer Krankheit kennt, hat die Chance, das Übel an der Wurzel zu packen. Und je besser Mediziner das molekulare Streckennetz des Körpers kennen, desto gezielter können sie Therapien entwickeln, welche den Fahrplan einer Erkrankung lahm legen. Passgenaue Medikamente – Experten sprechen von targeted drugs – sind dann zur richtigen Zeit am richtigen Ort: Dort bremsen sie Enzyme, die krankhaft überaktiv sind, oder sie befeuern Reaktionen, deren Langsamkeit das abgestimmte Gleichgewicht der Körperchemie aus der Balance bringt.



Das Beispiel Krebs zeigt, dass bereits heute Medikamente verfügbar sind, die einer neuen Generation von Arzneistoffen angehören. Die neuen Ansätze in der Krebstherapie basieren auf den in den vergangenen Jahren gewonnenen Kenntnissen über die molekularen Mechanismen der Krebsentstehung. Mit modernen Krebsmedikamenten nutzen Mediziner gezielt Eigenschaften aus, durch die sich Krebszellen von normalen Zellen unterscheiden.

Eine Säule der modernen Krebsbehandlung stellt die Immuntherapie dar, mit der Medikamente zur pharmazeutischen Lenkwaffe werden können: Mit monoklonalen Antikörpern, welche die Oberflächenmarkierungen (Antigene) von Krebszellen erkennen und sich spezifisch an diese binden können, ist es möglich, Krebsmedikamente zu den Zielzellen zu bringen. Auch können monoklonale Antikörper Krebszellen markieren, damit die körpereigenen Abwehrzellen des Immunsystems diese erkennen und beseitigen.

Ein Paradebeispiel für derartige zielgerichtete Krebstherapien ist der seit dem Jahr 2000 zugelassene Wirkstoff Trastuzumab. Eingesetzt wird er unter dem Handelsnamen Herceptin® in der Brustkrebstherapie. Trastuzumab ist ein monoklonaler Antikörper, der in den „Funkverkehr“ von Krebszellen eingreifen kann. Er bindet sich spezifisch an den sogenannten HER2/neu-Rezeptor, der auf der Oberfläche von Zellen sitzt und über verschiedene Zwischenmoleküle Signale in die Zelle weiterleitet, die für die Regulation des Zellwachstums wichtig sind.

Durch die Blockierung des HER2/neu-Rezeptors vereitelt Trastuzumab die Bindung von Molekülen (Wachstumsfaktoren), welche den Metabolismus und die Teilung der Zellen stimulieren. Bei rund einem Viertel aller Brustkrebsfälle ist der HER2/neu-Rezeptor auf der Oberfläche der Krebszellen besonders häufig vorhanden – die Forscher sagen: Er wird überexprimiert. Und nur in solchen Fällen ist eine Behandlung mit Herceptin® sinnvoll. Das Wachstum von Tumoren ohne vermehrte HER2/neu-Andockstellen lässt sich mit Trastuzumab nicht wirkungsvoll hemmen. Ob bei einer Frau mit Brustkrebs der Einsatz von Herceptin® in der Therapie sinnvoll ist, verrät eine molekularbiologische Untersuchung des entnommenen Tumorgewebes mithilfe von Antikörpern FisH bzw. Biochips.

GENial: Dringt in den Körper ein Fremdstoff ein, so reagiert eine bestimmte Sorte von weißen Blutkörperchen, die **B-Lymphozyten** oder auch B-Zellen genannt werden, mit der **Produktion von Antikörpern**. Diese richten sich gegen eine Vielzahl von Merkmalen des Eindringlings. Die Armee, die den Körper verteidigt, ist also mit verschiedenen Waffen ausgerüstet, die den Angreifer an unterschiedlichen Stellen treffen kann. Da jeder Typ von Antikörper von einer anderen B-Zelle gebildet wird, nennt man sie **polyklonal**. Der Fachbegriff polyklonal ist aus dem Griechischen abgeleitet (poly = viel und klon = Sprössling) und bezeichnet, dass die Antikörper von vielen verschiedenen B-Zellen produziert wurden. In der Forschung werden dagegen häufig **monoklonale Antikörper** eingesetzt. Diese werden von B-Zellen hergestellt, die alle von einer einzigen gemeinsamen Mutterzelle abstammen und deshalb alle ein identisches Erbgut enthalten. Um diese gemeinsame Mutterzelle zu produzieren, wird ein einzelner B-Lymphozyt mit einer Lymphozyten-Krebszelle fusioniert und damit unsterblich gemacht. In Nährlösung gezüchtet, vermehrt er sich immer weiter. Für die Wissenschaft bedeutet dies, immer qualitativ gleichwertige Antikörper nutzen zu können, die **hoch spezifisch** ein bestimmtes Merkmal erkennen.

GENi a l: Wir können **nicht ewig leben**. So geht es nicht nur uns, sondern auch jeder einzelnen unserer Zellen. Ist ihre Zeit gekommen, begeht die Zelle **Selbstmord durch programmierten Zelltod (Apoptose)**. Dies ist in ihrer genetischen Information so vorgesehen und läuft nach einem bestimmten Muster ab. Die Zelle schrumpft und zerfällt schließlich. Fresszellen des Körpers – sogenannte Makrophagen – verdauen die Überreste und verhindern, dass eine Entzündung entsteht.

Ein anderer Ansatz der Krebstherapie zielt darauf ab, Tumoren auszuhungern: Um ihren Sauerstoff- und Energiebedarf decken zu können, sind wachsende Tumoren ab einer bestimmten Größe auf „eigene“ Blutgefäße angewiesen. Die schnell wachsenden Krebszellen eines Tumors produzieren verstärkt Wachstumsfaktoren, insbesondere den Wachstumsfaktor VEGF (vascular endothelial growth factor). Dieser bewirkt, dass neue kleine Blutgefäße (Kapillaren) aus dem bestehenden Kapillarsystem auswachsen (Angiogenese). Der Tumor sorgt so selbst für seinen Anschluss an das Blutgefäßsystem. Medikamente, die als Angiogenese-Hemmer bezeichnet werden, blockieren die Rezeptoren, an denen die Wachstumsfaktoren des Tumors an den Blutgefäßen andocken. Alternativ werden auch spezielle Antikörper, wie zum Beispiel der monoklonale Immunglobulin G1 Antikörper Bevacizumab (Handelsname Avastin), eingesetzt, die sich an VEGF binden und dadurch den Überschuss an VEGF „wegfangen“.

Blockieren bietet sich auch bei Enzymen an, welche die Vermehrung von Tumorzellen fördern. Prominentestes Beispiel ist der Wirkstoff Imatinib, der seit 2001 in Deutschland unter dem Handelsnamen Glivec® zur Behandlung von chronischer myeloischer Leukämie (CML) und bei Tumoren des Magen-Darm-Trakts (gastrointestinalen Stromatumoren, GIST) zugelassen ist. Imatinib hemmt Tyrosinkinasen wie das für die CML verantwortliche Protein Bcr/Abl. Tyrosinkinasen sind Enzyme, die bei der Signalübertragung (Signaltransduktion) in Tumorzellen eine Rolle spielen. Allerdings weiß man inzwischen, dass Glivec® derartige Enzyme auch in Herzzellen angreift. Ob und wie eine Therapie mit dem Wirkstoff Sinn macht, muss daher für jeden CML-Patienten im Einzelfall entschieden werden.

AUFGABEN:

1. **Lesen Sie den Kasten GrundlaGEN zur Krebsentstehung und Krebstherapie sowie die angefügten NGFNews. Fassen Sie die grundlegenden Abläufe der Krebsentstehung zusammen. Recherchieren Sie im Internet, welche genetischen Faktoren, Umwelteinflüsse und Lebensgewohnheiten die Krebsentstehung beeinflussen können.**
2. **Sammeln Sie gemeinsam mögliche Ansatzpunkte für neue medikamentöse Therapien. An welchen Stellen wird in den molekularen Prozess der Krebsentstehung eingegriffen? Versuchen Sie, weitere mögliche Ansatzpunkte für Medikamente zu finden. Nutzen Sie dazu gegebenenfalls die Internetseite des Krebsinformationsdienstes des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) in Heidelberg (www.krebsinformationsdienst.de).**



Axel Ullrich
Foto: picture alliance/dpa

GENi e: Wissenschaft und Wirtschaft verbindet er auf erfolgreiche Weise: Der deutsche **Krebsforscher Axel Ullrich**, Direktor am Max-Planck-Institut (MPI) für Biochemie in Martinsried, ist ein Pionier auf dem Gebiet der molekularen Biologie von Wachstumsfaktoren und einer der bedeutendsten Krebsforscher weltweit. Auf seinen Arbeiten basieren Krebsmedikamente wie Herceptin® und Sutent®. Neben der Arbeit im Labor kümmerte sich Ullrich auch um die Gründung von Biotechnologie-Firmen in den USA und in Deutschland. Ullrich hat zahlreiche Auszeichnungen und Ehrungen erhalten. Beweise seines vielfältigen Engagements sind auch die rund 60 Patente, die er zusammen mit seinen Mitarbeitern angemeldet hat.

Grundla GEN: Krebs ist keine einheitliche Krankheit. Mehr als hundert bösartige (maligne) Entartungsformen von Zellen können zu sehr **unterschiedlichen Krankheitsbildern** führen. Allen Krebsarten gemeinsam ist eine **Fehlregulation der Zellteilung**. Kontrollsysteme sorgen normalerweise dafür, dass sich eine Zelle nur dann vermehrt, wenn es für den Körper notwendig ist, z. B. bei der Neubildung des Blutes, bei der Heilung von Wunden und beim Nachwachsen der Haare. Aus unterschiedlichen Gründen werden diese zellinternen Kontrollmechanismen gelegentlich wirkungslos. Auslöser für diese Störung der Zellregulation können u. a. unterschiedliche Chemikalien in Nahrung und Umwelt, Strahlen (UV, radioaktive Strahlung etc.), aber auch Viren sein.

Die Krebsentstehung spielt sich – meist Jahrzehnte vor der Entdeckung des ausgewachsenen Tumors – durch genetische Veränderungen einer einzigen Zelle ab. Diese genetischen Veränderungen (Mutationen) betreffen die Mechanismen, mit denen die Zellteilung reguliert wird. **Zwei Signalsysteme**, ein förderndes und ein hemmendes, **regeln** das **Wachstum** und die **Teilungen jeder Zelle** im Zellverband. Zu den **fördernden Signalen** gehören zum Beispiel Wachstumsfaktoren und teilungsauslösende Proteine, zu den hemmenden Signalen wachstumshemmende Faktoren und Botenstoffe mit Stopp-Funktionen. Ein Tumor kann entstehen, wenn Mutationen in Genen stattfinden, auf denen sich die Bauanleitungen für die beteiligten Komponenten des Signalsystems für die Zellteilung befinden. Alle Gene für das fördernde System sind, da sie die Zellteilung einleiten und fördern, ihrer Natur nach Vorstufen von Krebsgenen (**Proto-Onkogene**). Durch Mutationen können sie zu Krebsgenen (**Onkogenen**) werden, die eine übermäßige Zellteilung begünstigen oder auslösen. Alle Gene für das hemmende System sind im Normalfall tumorunterdrückende Gene (**Tumorsuppressor-Gene**). Durch Mutationen verlieren sie ihre hemmende Wirkung und können die dann überschießende Zellteilung nicht mehr stoppen. Unkontrolliert wachsende Zellen werden erst dann bösartig, wenn sie in das umgebende Gewebe eindringen und sich im Körper ausbreiten (**invasives Wachstum**). Bei Zellen, die sich aus dem Zellverband gelöst haben, wird normalerweise der programmierte Zelltod (**Apoptose**) eingeleitet. Doch das Signal zum programmierten Zelltod ist in Krebszellen abgeschaltet. Ausgestattet mit diesen für ihre eigene Verbreitung nützlichen genetischen Veränderungen, verlassen die Krebszellen ihren Platz, siedeln sich an anderen Stellen im Körper an und bilden Tochtergeschwülste (**Metastasen**). Die bösartige Veränderung von Körperzellen geht mit dem Verlust der Oberflächenmarkierungen (Antigene) einher, die bei gesunden Zellen dem Immunsystem signalisieren, dass es sich um eine körpereigene Zelle handelt. Stattdessen werden oft fremde Antigene ausgebildet. Diese neuen Antigene können eine Reaktion des Immunsystems hervorrufen.

Die **Therapie von Tumoren** hat zum Ziel, unter größtmöglicher **Schonung des gesunden Gewebes** sowohl den Primärtumor als auch mögliche Metastasen zu vernichten. Die älteste Methode ist die **Operation**. Der Vorteil dieser Methode ist, dass der Tumorherd in den meisten Fällen gut entfernt werden kann. Der Nachteil kann, vor allem bei größeren Tumoren, eine schwere Funktionseinbuße oder Verstümmelung sein. Die **Bestrahlung** des Tumors mit intensiven Gamma- oder Röntgenstrahlen bildet die zweite Säule der konventionellen Krebstherapie. Sowohl den Tumorzellen als auch den gesunden Zellen werden dabei schwere genetische Schäden zugefügt. Da sich die gesunden Zellen jedoch schneller erholen können als die Krebszellen, bleibt bei der Bestrahlung das umliegende Gewebe in der Regel besser erhalten als bei der Operation.

Chemotherapie mit Zytostatika, Substanzen, die in die Zellteilung eingreifen und die Verdoppelung der Zellen verhindern, stellt die dritte Säule der Krebstherapie dar. Der Vorteil ist, dass sie über die Blutbahn verteilt werden und so auch kleinste Metastasen erreichen können. Nachteile der Behandlung mit Chemotherapeutika ergeben sich dadurch, dass sie auch gesunde Zellen zerstören, weil sie nicht spezifisch nur in die Zellteilung der Tumorzellen eingreifen. Die Nebenwirkungen für den Patienten können deshalb sehr belastend sein. Außerdem werden Tumorzellen gegen die Wirkstoffe resistent. Die Zytostatika vernichten relativ undifferenziert entartete und gesunde Zellen.

(Artikel gekürzt, Quelle: „Forschen gegen den Krebs“, Hintergrundinformationen des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF), Dezember 2001)

NEUES KREBSMEDIKAMENT – AUS DER FORSCHUNG IN DIE WIRTSCHAFT



Wissenschaftler des Georg-Speyer-Hauses in Frankfurt, des Forschungszentrums Karlsruhe und der GSF – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit in München entwickeln ein neues Medikament gegen Krebs. Die Arbeitsgruppen von Privatdozent Dr. Thorsten Heinzel und Professor Martin Göttlicher haben nachgewiesen, dass Valproinsäure das Wachstum von Krebszellen hemmen kann. Versuche mit gezüchteten Krebszellen und Blutkrebszellen, die Patienten direkt entnommen wurden, waren bereits erfolgreich. Valproinsäure wird schon seit 30 Jahren bei der Behandlung von Epilepsie-Patienten eingesetzt. Das Medikament hat kaum Nebenwirkungen. Die Wissenschaftler fanden jetzt heraus, dass Valproinsäure Gene aktiviert, die das Wachstum von Krebszellen hemmen. Umfangreiche Studien mit betroffenen Patienten sollen nun nachweisen, dass Valproinsäure tatsächlich gegen Krebs hilft. Die Forscher wollen herausfinden, welche Dosierung für die Behandlung von Krebspatienten geeignet ist und wie das Mittel in Kombination mit anderen Krebsmedikamenten wirkt. Um die Studien voranzutreiben und um sicherzustellen, dass die wissenschaftlichen Entdeckungen zur Produktion eines Medikamentes führen und den Patienten zugute kommen, wurde die Firma G2M Cancer Drugs AG gegründet. Studien für die Anwendung bei Leukämie und

Dickdarmkrebs sind bereits in Vorbereitung. Dank der engen Zusammenarbeit akademischer und kommerzieller Partner könnte Valproinsäure schon 2007 als neues Medikament gegen Krebs in Deutschland zugelassen sein, schätzt Heinzel.

„Valproinsäure wirkt unterschiedlich gut auf verschiedene Krebsarten. Teilweise kann die Kombination mit anderen Medikamenten die Wirksamkeit noch beträchtlich steigern. Besonders vielversprechend erscheint die Behandlung von Leukämien, Dickdarmkrebs und dem besonders bösartigen Hautkrebs, dem Melanom.“

Dr. Thorsten Heinzel

Nachtrag (November 2007): Die Frankfurter G2M Cancer Drugs AG wurde im April 2005 vom dänisch-britischen Wirkstoffentwickler TopoTarget AS gekauft und als Untereinheit in das Unternehmen eingliedert. TopoTarget entwickelt verschiedene Krebsmedikamente auf Basis von Valproinsäure (auch Valproat, VPA). Valproinsäure ist ein sogenannter Histon-Deacetylase-Hemmer. Histon-Deacetylasen (HDACs) sind Enzyme, welche an der Verpackung der DNA in Chromosomen und so an der Regulation der Genexpression beteiligt sind. Dr. Thorsten Heinzel ist inzwischen Professor für Biochemie an der Universität Jena. Beide Forscher haben für diese Arbeit 2006 den Deutschen Krebspreis erhalten.

NGFN e W S : Pressemitteilung des NGFN vom 4. April 2004, gekürzte Fassung

NEUES THERAPEUTISCHES MOLEKÜL TREIBT KREBSZELLEN IN DEN SELBSTMORD

Forscher des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) haben ein Eiweiß konstruiert, das den Selbstmord von Krebszellen auslösen kann. Das Eiweiß stört eine Signalkette, die viele Krebszellen unbedingt zum Überleben brauchen. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) fördert das NGFN seit 2001 mit 180 Millionen Euro.

NGFN-Wissenschaftler am Georg-Speyer-Haus in Frankfurt/Main haben ein künstliches Eiweiß hergestellt, das eine für Tumorzellen überlebenswichtige Signalkette blockiert und dadurch den Selbstmord der Krebszellen einleitet. Das Protein Stat3 funktioniert wie ein winziger Schalter. Wenn Stat3 aktiviert – also angeschaltet – ist, läuft in der Zelle das Programm „Wachstum, Überleben und Vermehrung“ ab. In Krebszellen ist Stat3 häufig permanent angeschaltet. Dies führt dazu, dass sich Zellen unkontrolliert vermehren. Das kleine, künstliche Eiweiß der Frankfurter Forscher unterbricht die Stat3-Signalkette und damit die unkontrollierte Vermehrung der Krebszellen.

Für das Wachstum braucht eine Zelle Signale von außen in Form von biochemischen Botenstoffen, die an der Oberfläche der Zelle andocken. Die Andockstellen funktionieren wie winzige Antennen. Die Antenne verformt sich und aktiviert dadurch im Inneren der Zelle zum Beispiel Stat3, das dann bestimmte Betriebsprogramme in der Zelle in Gang setzt.

Das Forscherteam unter Leitung von Professor Bernd Groner hat in einer „Bibliothek“ mit mehreren Millionen von kleinen, künstlich hergestellten Eiweißen eines gefunden, das sich gezielt an Stat3 anlagert. Es blockiert damit eine Stelle am Stat3, die für die Bindung an die Erbsubstanz DNA wichtig ist. Bestimmte Gene können dann nicht mehr abgelesen werden und das Programm „Wachstum und Vermehrung“ wird abgeschaltet. Stattdessen leitet die Zelle ihren eigenen Tod ein. Auf diese Weise tötet das Eiweiß Tumorzellen. Solche kleinen Substanzen, die exakt in bestimmte Vertiefungen und Hohlräume von Eiweißmolekülen passen, werden Aptamere genannt.

Mit einer ähnlichen Strategie hatten die NGFN-Wissenschaftler ein Jahr zuvor bereits ein Aptamer gefunden, das ebenfalls die Vermehrung von Krebszellen verhindert, aber an einem anderen Eiweiß angreift. Dieses lagert sich an ein Eiweiß an der Zelloberfläche an, das Signale von wachstumsfördernden Botenstoffen empfangen kann. Aptamere können möglicherweise in der Zukunft als neue Waffen gegen Krebs eingesetzt werden. Dazu müssen sie als Arzneimittel entwickelt und in ihren Eigenschaften optimiert werden.

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung