

Gezielte Therapien – Antikörper und neue Moleküle

Neue Medikamente helfen gegen Krebs

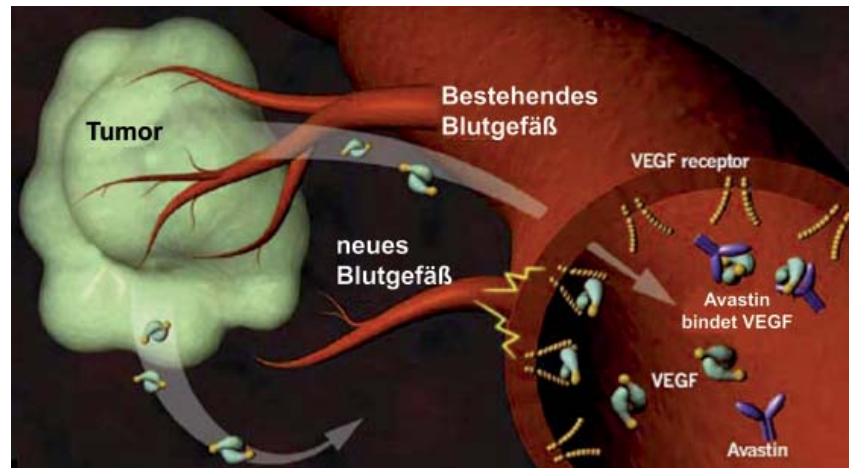
Genauere Kenntnisse über die biologischen Grundlagen der Krebsentstehung helfen bei der Entwicklung neuer Strategien zur Krebsbehandlung. So konnten neue Medikamente entwickelt werden, die zielgerichtet solche molekularen Strukturen der Krebszellen angreifen, die für deren Überleben und Vermehrung wichtig sind.

Bevacizumab (Avastin®) hungert den Darmkrebs aus

Krebszellen brauchen für ihr Wachstum Nährstoffe aus dem Blut. Zur Deckung ihres steigenden Nährstoffbedarfs senden Darmkrebszellen Eiweiß-Signale (VEGF) aus. Die Signale binden an Rezeptoren in nahe gelegenen Blutgefäßen, die daraufhin Tochter-Blutgefäße in den Tumor einwachsen lassen.

Das Antikörper-Medikament Bevacizumab

(Avastin®) fängt die freigesetzten VEGF-Moleküle ab, bevor sie an Rezeptoren binden können. Bevacizumab verhindert dadurch die Bildung von Blutgefäßen. Der Tumor wird „ausgehungert“. Bei nicht vorherbehandelten Darmkrebspatienten mit Streuungen des Tumors in andere Organe (Metastasen) verlängert Bevacizumab das Überleben um knapp fünf Monate (Nach: <http://www.businessweek.com>).



Wirkungsweise von Bevacizumab (Avastin®)

Blockade der Wachstumshormonrezeptoren - Cetuximab (Erbix®) bei Darmkrebs und Erlotinib (Tarceva®) bei Lungenkrebs

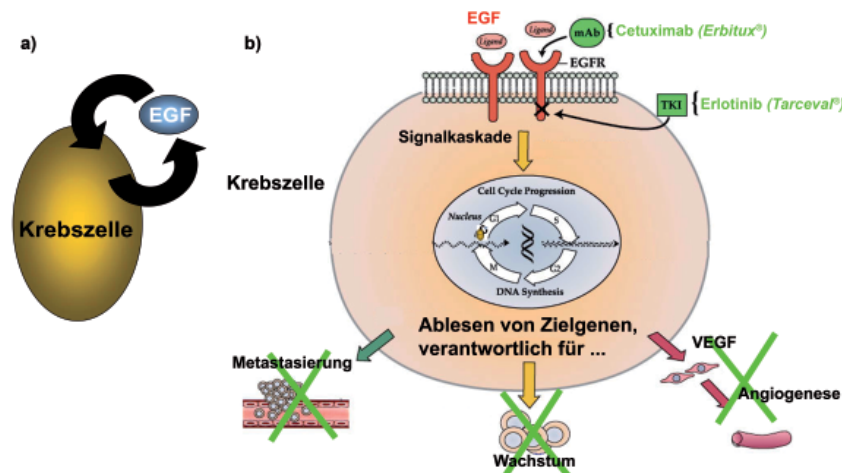
A) Einige Krebszellen haben die Fähigkeit erworben, unabhängig von Wachstumsfaktoren aus der Umgebung zu wachsen, indem sie Wachstumsfaktoren wie EGF selbst produzieren.

B) Der Wachstumsfaktor EGF bindet an seinen Rezeptor auf der Oberfläche der Zelle. Die Bindung löst eine Signalkette im Innern der Zelle aus. Im Zellkern

werden Gene aktiviert, die neben der Metastasierung auch das Wachstum und die Blutgefäß-Neubildung stimulieren. Cetuximab (Erbix®) verhindert als blockierender Antikörper die Bindung von EGF an die Krebszelle. Dadurch wird das Wachstums-Signal an die Zelle unterbunden. Erlotinib (Tarceva®) ist ein kleines Molekül, das in der Zelle wirkt. Es hemmt die Weiterleitung des Wachstums-

Signals in den Zellkern, indem es die „Feuer-Einheit“ (Tyrosinkinase) blockiert (Nach: Harari & Huang 2004).

Erlotinib verlängert das Überleben von Patienten bei der häufigsten Art von Lungenkrebs (Nicht-Kleinzelliges Lungenkarzinom) nach der Chemotherapie. Erlotinib wird auch bei der Therapie des metastasierten Dickdarmkrebses angewendet sowie derzeit für die Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren und von Bauchspeicheldrüsenkrebs geprüft.



EGF-Rezeptor-Inhibition

Imatinib (Glivec®) und die chronische myeloische Leukämie (CML)

A) Die chronische myeloische Leukämie (CML) kann entstehen, wenn bei der Zellteilung versehentlich Abschnitte zweier Chromosomen untereinander ausgetauscht werden. Dadurch kann in den Tochterzellen ein Zwitter-Molekül gebildet werden, das Fusionsprotein BCR-ABL. In der Folge ist ein Eiweiß auf der Zelloberfläche, die Tyrosinkinase ABL,

dauerhaft aktiv und „feuert“ durchgehend ihre Signale in das Zellinnere. Normalerweise wird ABL nur vorübergehend auf Wachstumsreize hin angeschaltet. Das Dauersignal löst jedoch Zellteilungen und damit die Leukämie aus.

B) Imatinib (Glivec®) ist ein Molekül, das gegen das in normalen Körperzellen

nicht vorkommende BCR-ABL entwickelt wurde. Es blockiert in der Zelle die aktive „Feuer-Einheit“ von BCR-ABL, so dass Zellteilungen nicht weiter ungehemmt erfolgen. Die Zellen sterben ab. Imatinib wird mittlerweile bei der chronisch myelotischen Leukämie sowie bei weiteren Tumoren mit ABL-Veränderungen eingesetzt.

A) Translokation t(9;22) führt zum Fusionsgen BCR-ABL

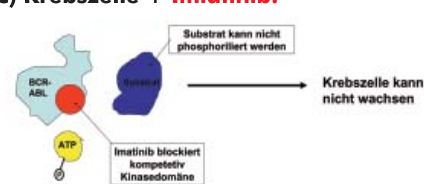


Chronisch myelotische Leukämie und Imatinib (Glivec®)

B) Krebszelle



C) Krebszelle + Imatinib:



Rituximab (MabThera®) zur Behandlung von Lymphdrüsenkrebs

A) Die Mehrzahl der Lymphdrüsenkrebs-Erkrankungen (B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen) geht aus einer Untergruppe der weißen Blutkörperchen, den B-Lymphozyten, hervor. Bei ihrer Umwandlung in Lymphomzellen ändern die B-Lymphozyten viele ihrer zellulären Abläufe. Das Erkennungsmolekül CD20 der normalen Zellen behalten sie jedoch auf ihrer Ober-

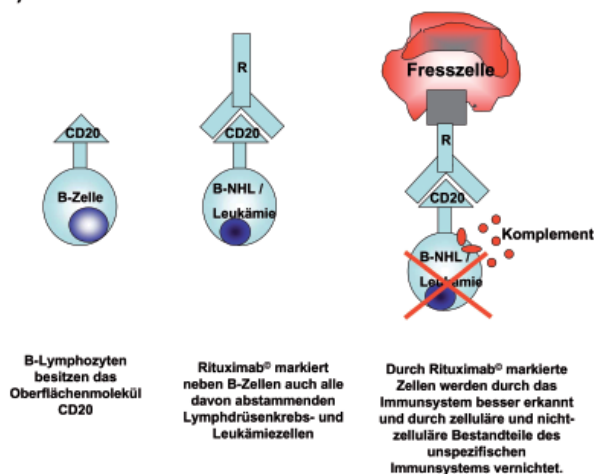
fläche. An dieses Erkennungsmolekül bindet der künstliche Antikörper Rituximab (MabThera®). Es löst durch die Bindung den „programmierten Zelltod“ aus und lockt zusätzlich zelluläre und nicht-zelluläre Bestandteile des Immunsystems an. Diese können die Lymphomzelle gezielt erkennen, angreifen und vernichten.

B) Die Einführung von Rituximab (MabThe-

ra®) für die Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen hat zu einer Revolution der Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen geführt. Rituximab verbessert bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen die Überlebensrate von 63 auf 76 Prozent (Coiffier et al. NEJM 346(4): 235-242, 2002).

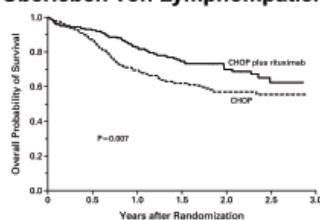
C) So sieht Rituximab aus.

A) Wirkmechanismus Rituximab

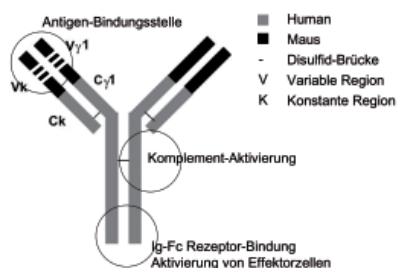


Rituximab bei Lymphdrüsenkrebs

B) Rituximab verbessert des Überleben von Lymphompatienten



C) Struktur von Rituximab



Autoren:

Dr. med. Björn Chapuy, Prof. Dr. med. Lorenz Trümper,

Prof. Dr. med. Frank Griesinger

Abteilung Hämatologie und Onkologie

Bereich Humanmedizin der Georg-August-Universität

Göttingen