

Kollateralschäden seien im Krieg unvermeidlich, sagen die Experten, doch durch Hightech-Systeme könne man sie zunehmend besser in Grenzen halten. Das Fernsehen zeigt dazu gern punktgenaue Einschläge in feindliche Stellungen, und die Zuschauer fühlen sich ein wenig beruhigt.

Themenwechsel: Krebstherapie hat unvermeidliche Nebenwirkungen, denn radioaktive Strahlen und Zytostatika töten so ziemlich alle Zellen, die sich schnell vermehren. Auch gesunde Darmschleimhaut, Knochenmark oder Haare können dabei getroffen werden – Erbrechen, Blutarmut und Haarausfall sind die Folge. Häufig bestimmen die Nebenwirkungen das Ausmaß der maximal möglichen Therapie.

Beim Deutschen Krebskongress, der vom 27.2. bis 1.3. in Berlin stattfand, berichteten Onkologen, die in Forschung und Therapie an vorderster Front stehen, nun ebenfalls über zielgenaue Volltreffer: Mit monoklonalen Antikörpern und maßgeschneiderten Hemmstoffen schalten sie „molekulare Targets“ auf Krebszellen aus und bekämpfen so erfolgreich Leukämien, Lymphome und solide Tumoren, ohne gesunde Zellen über Gebühr zu beeinträchtigen.

Josef Gulden, Medizinjournalist mit onkologischem Schwerpunkt und

seit letztem Jahr Redakteur unserer Zeitschrift, war in Berlin: Er schildert in seiner Titelgeschichte den aktuellen Stand des Vorgehens am Beispiel des Brustkrebses und gibt einen Überblick über die enorme – und zur Zeit noch verwirrende – Vielfalt molekularer Ziele bei einigen weiteren Malignomen.

Für Krebspatienten tun sich ganz unzweifelhaft hoffnungsvolle neue Perspektiven auf, doch die Onkologen warnen davor, verfrühte Euphorie zu verbreiten. Verständlicherweise werden die meisten neuen Medikamente zunächst in fortgeschrittenen Stadien getestet, ehe man sich bis zur „adjuvanten“ oder gar „neoadjuvanten“ Therapie (nach bzw. vor der Operation) vortastet. Mindestens fünf Jahre wird es dauern, ehe man erste Aussagen über die zahlreichen Hoffnungsträger wagen darf, die derzeit gerade erst zugelassen werden. ■

gh

Gezielte Therapie*

Krebs im Fadenkreuz

Seit einigen Jahren herrscht Aufbruchsstimmung in der Krebsforschung: Die Biochemie gestattet den Onkologen inzwischen, bei immer mehr Tumoren molekulare Defekte zu entschlüsseln, die für die Entstehung von Krebs verantwortlich sind. Das wiederum führt zu zielgerichteten Medikamenten, die eine Tumorzelle an ihrer Achillesferse treffen, ohne gesunde Zellen zu zerstören.

Die Prognosen der WHO sind besorgniserregend: Im Verlauf der nächsten 20 Jahre wird sich die Häufigkeit von Krebserkrankungen von 10 auf 20 Millionen Fälle pro Jahr verdoppeln, die Sterblichkeit an diesen Krankheiten wird von 6 auf 10 Millionen zunehmen. Andererseits leben wir ohne Zweifel in der aufregendsten und hoffnungsvollsten Periode seit Beginn der Krebsforschung: Die Entwicklung der Molekularbiologie und das gigantische Unternehmen der Sequenzierung des menschlichen Genoms haben uns ein ganz neues Verständnis der Art und Weise beschert, wie Zellen wachsen, ihre Aufgaben verrichten und sterben und welche Defekte in diesen Mechanismen sie zu Krebszellen entarten lassen.

Auf dem 26. Deutschen Krebskongress in Berlin wurde deutlich, dass

die Biochemie schon jetzt ganz massiv die Entwicklung neuer Therapien beeinflusst und in Zukunft noch viel rascher vorantreiben wird, denn je mehr Steine des Puzzles aus rund 5.000 krebsrelevanten Genen und 50.000 daraus abgeleiteten Proteinen die Wissenschaftler an ihren Platz legen, desto schneller wird das Gesamtbild erkennbar. Während man bei der Suche nach herkömmlichen Medikamenten weitgehend auf Versuch und Irrtum angewiesen war und – grob gesagt – unter den verfügbaren Zellgiften die für normale Körperzellen am wenigsten Giftigen aussuchte, können wir nun damit beginnen, ganz gezielt nach Substanzen oder Methoden zu forschen, die an einem genau definierten Punkt (Target) in diesem großen und komplizierten Bild angreifen. Noch



Ein Knoten in der Brust – ob durch Selbstuntersuchung, durch den Gynäkologen oder durch eine Mammographie entdeckt – führt häufig zur Diagnose Mammakarzinom. In Deutschland trifft dieses Schicksal jährlich rund 50.000 Frauen, und etwa 38% von ihnen werden an diesem Krebs sterben. Allerdings ist die Sterblichkeit, bezogen auf die Zahl der Erkrankungen, seit Jahren rückläufig – das heißt nichts anderes, als dass die prinzipiell tödliche Krankheit Brustkrebs immer besser behandelbar und in immer mehr Fällen sogar heilbar wird.



Die Histochemie, ein spezifisches Färbeverfahren, zeigt die Stellen (braun), an denen ein invasiv wachsendes duktales Mammakarzinom den Rezeptor HER2/neu in überschießendem Maß produziert. Gegen diesen richtet sich die gezielte Therapie mit dem neuen Antikörper Trastuzumab.

Quelle: Prof. Dr. med. C. Poremba und Frau Dr. med. R. Diallo, Inst. für Pathologie des Universitätsklinikums Düsseldorf.

kann man die zugelassenen „targetted therapies“ fast an einer Hand abzählen, doch in klinischen Studien und mehr noch in den Entwicklungspipelines der Pharmafirmen befinden sich Hunderte solcher Substanzen.

Ein Forschungsschwerpunkt, der bereits mit eindrucksvollen Erfolgen aufwarten kann, ist der Brustkrebs. Dies gibt Ärzten und Patientinnen nicht nur deshalb Hoffnung, weil er das häufigste Malignom der Frau ist, sondern auch, weil diese heimtückische Krankheit auch noch Jahre nach der Erstbehandlung und scheinbar gutem Verlauf plötzlich mit Metastasen eine deprimierende Wendung nimmt.

Die Prognose eines Mammakarzinoms hängt zunächst ganz davon ab, wie fortgeschritten es bei der Diagnosestellung bereits ist:

- Nicht heilbar ist die Erkrankung bislang, wenn neben dem Primärtumor bereits Fernmetastasen etwa in Lunge, Knochen oder Gehirn vorliegen. In diesen Fällen geht es darum, neben der Entfernung des Primärtumors und der meistens auch befallenen Lymphknoten in der Achselhöhle das Wachstum der Metastasen möglichst zurück zu drängen. Weist der Tumor Rezeptoren für die weiblichen Geschlechtshormone Östrogen und Progesteron auf, so lässt

sich das häufig auf schonende Weise durch eine Blockade dieser Hormone durchführen. Aber auch Kombinations-Chemotherapien sind heute vergleichsweise gut verträglich und können das Tumorstadium oft für viele Monate oder gar Jahre stoppen. Versagt eine dieser Behandlungen, so lässt sich häufig durch einen Therapiewechsel erneut eine beschwerdefreie Zeit erzielen.

- Sind noch keine Fernmetastasen nachweisbar, so wird der Tumor ebenfalls operiert. Dieser Eingriff erfolgt heute bei zwei von drei Frauen Brust erhaltend, d.h. es wird nicht mehr die gesamte Brust, sondern nur mehr der Tumor und eine ihn umgebende Sicherheitszone entfernt. Dieses schonende Verfahren wagt man deshalb, weil sich inzwischen gezeigt hat, dass das Mammakarzinom in den meisten Fällen schon in einem sehr frühen Stadium sowieso „Mikrometastasen“, winzig kleine Gruppen von Zellen, abgesondert hat, die sich im Körper verteilen. Sie können dort jahrelang still liegen; bei mancher Patientin gehen sie zugrunde, bei anderen fangen sie irgendwann wieder zu wachsen an und werden zu Fernmetastasen.

Die Konsequenz daraus: Sofern der Primärtumor nicht besonders aggressiv wächst, ist es gar nicht so wichtig, ihn möglichst radikal zu operieren. Man sorgt vielmehr einerseits durch Strahlentherapie dafür, dass lokal verbliebenes Tumorgewebe abgetötet wird. Zum anderen geht es darum, die im Körper vermuteten Mikrometastasen zu vernichten. Dafür erhalten heute fast alle diese Patientinnen eine so genannte adjuvante Chemo- und/oder Hormon-Therapie. In großen Studien wurde zweifelsfrei nachgewiesen, dass man dadurch die Chancen der Patientin, nach zehn Jahren noch krankheitsfrei zu leben, verbessert.

Allerdings könnte man vielen Patientinnen diese adjuvante Therapie ersparen, wenn man von vorne herein wüsste, bei wem Metastasen auftreten werden und bei wem nicht. Ein wichtiges Feld der Forschung sind Prognosefaktoren, die genau dies vorhersagen können, z.B. das Vorliegen von Tumorzellen in den regionalen Lymphknoten in der Nähe der betroffenen Brust.

Als einen Prognosefaktor beim Mammakarzinom hat man z.B. ein Molekül identifiziert, das auf der Oberfläche von Brustdrüsenzellen und auch von Mammakarzinom-Zellen vorkommt und als HER2/neu bekannt ist. Es lässt sich durch eine spezifische Färbung in mikroskopischen Präparaten nachweisen. Etwa eines von vier Mammakar-

zinomen weist eine Überexpression von HER2/neu, d.h. eine erhöhte Konzentration dieses Moleküls, auf. Bei solchen Tumoren ist die Prognose ungünstig, die Überlebenszeit der betroffenen Patientinnen kürzer. Genau dieses eine Viertel der Mammakarzinom-Patientinnen profitiert aber erfreulicherweise von einem neuen Medikament, das an dem HER2/neu-Molekül ansetzt.

Ende der 80er-Jahre begann man, monoklonale Antikörper gegen HER2/neu herzustellen, die das Wachstum solcher Tumoren hemmen sollten. In klinischen Studien konnte ein solcher Antikörper, der heute unter dem Namen Trastuzumab bekannt ist, in Kombination mit Chemotherapie fortgeschrittene HER2/neu-positive Mammakarzinome mit Metastasen deutlich stärker zurückdrängen als dies durch die Chemotherapie allein möglich war. Die Dauer dieses Zurückdrängens wurde durch den Antikörper in manchen Studien verdoppelt.

Eigentlich sollte Trastuzumab auch in der adjuvanten Therapie von Nutzen sein, also wenn der Tumor operiert ist und keine Metastasen zu finden sind, doch hierfür ist das Medikament vorläufig noch nicht zugelassen. Zur Zeit laufen mindestens vier große Studien, die den Nutzen von Trastuzumab in dieser Situation überprüfen sollen.

Kennzeichen der Malignität

Die Entwicklung solcher neuen Medikamente ist erst möglich, seit man weiß, wie sich Krebs biochemisch gesehen von gesundem Gewebe unterscheidet. Man hat im wesentlichen fünf Grundeigenschaften maligner Zellen ausgemacht:

- Sie vermehren sich autonom, d.h. unabhängig von äußeren Wachstums-signalen.
- Sie geben genetische Defekte unkontrolliert an ihre Tochterzellen weiter.
- Sie verlieren die Fähigkeit zur Apoptose, d.h. sie werden unsterblich.
- Sie bilden ihre eigenen Lymph- und Blutgefäße.
- Sie lernen auszuwandern und sich in entfernten Organen anzusiedeln.

In all diesen Bereichen wird intensiv darüber geforscht, wie man das bösartige Geschehen durch spezifische Substanzen blockieren kann. Leider gibt es keine „Achillesferse des Krebses“. Vielmehr wird man in vielen Fällen Cocktails von spezifischen Substanzen zusammenstellen müssen, um gleichzeitig an mehreren Fronten angreifen zu können.

Besonders viel Energie haben Onkologen in den letzten Jahren in das komplizierte Netzwerk der Wachstums-

signale investiert, über das die Zellen miteinander kommunizieren. Diese Signale sorgen dafür, dass nicht ein einzelner Zelltyp auf Kosten der übrigen überhand nimmt. Das Geschehen ist komplex: Zahlreiche Signalstoffe, z.B. Wachstumsfaktoren oder Zytokine binden an Rezeptoren auf der Zelloberfläche und lösen im Zellinneren eine Kaskade biochemischer Ereignisse aus, die letztlich über Transkriptionsfaktoren zu koordinierten Reaktionen der Zelle führen: Bestimmte Gene werden aktiviert, andere gehemmt. Bei vielen Krebsarten steht mindestens eine der Signalkaskaden - z.B. die durch HER2/neu gesteuerte Aktivierung von Tyrosinkinase - auf Dauerfeuer. Durch spezifische Blockade greift man somit ursächlich in das maligne Geschehen ein. Die wichtigsten Signalwege und Angriffspunkte sind im Kasten dargestellt.

Problemfall Resistenzentwicklung

„Allheilmittel“ werden freilich auch die neuen, maßgeschneiderten Medikamente nicht sein. So hat man schon nach wenigen Jahren Phänomene beobachtet, die von herkömmlichen Zytostatika und auch von Antibiotika bekannt sind: Krebszellen mutieren rasch und können resistent werden. Ein gutes Beispiel hierfür ist Imatinib, das vor wenigen Jahren zunächst in den USA, dann in Europa im Schnellverfahren zur Therapie der chronischen myeloischen Leukämie zugelassen wurde, weil es in den einschlägigen Studien eine vorher nie gekannte Wirksamkeit gegen diese Krankheit an den Tag gelegt hatte. Es hemmt ein Enzym (Tyrosinkinase), das eine zentrale Rolle bei der malignen Entartung spielt. Die genetische Instabilität der Leukämiezellen führte bereits nach relativ kurzer Zeit bei einem Teil der Patienten zu Mutationen im Gen für dieses Enzym, so dass Imatinib nicht

mehr gebunden werden konnte. Die mutierten Zellen teilten sich wieder ungehemmt, und ein neuer bösartiger Zelltyp gewann die Oberhand.

Ein weiteres Problem, dem sich die neuen ebenso wie die älteren Medikamente stellen müssen, ist die Erreichbarkeit der Tumorzellen. Je größer eine Krebsgeschwulst wird, desto schlechter sind in ihrem Inneren die Blutgefäße ausgebildet. Dadurch wird es schwieriger, Medikamente, die normalerweise mit dem Blutstrom transportiert werden, an die Zellen heranzubringen. Während kleine Moleküle sich noch besser durch das Gewebe von Zelle zu Zelle bewegen können, haben Antikörper hier keine Chance: Diese außerordentlich großen Moleküle sind auf intakte Blutgefäße angewiesen, um an ihren Bestimmungsort zu gelangen. Die Therapie großer Tumoren ist deshalb nicht das richtige Anwendungsgebiet für sie. Andererseits steht zu vermuten, dass sie besonders gut etwa gegen Mikrometastasen wirksam sein werden, also gegen kleine Populationen von Tumorzellen, die sich vom Haupttumor abgesiedelt und in einem anderen Organ niedergelassen haben. Das ist die typische Situation der adjuvanten Therapie: Man entfernt die Hauptmasse des Tumors operativ und hofft, durch medikamentöse Therapie im Körper verbliebene Mikrometastasen zu beseitigen.

Ausblick

Ein starker Trend geht dahin, sogar noch vor der Operation des Primärtumors medikamentös zu behandeln. Diese so genannte „neoadjuvante“ oder primär systemische Therapie hat durchaus Vorteile, zum Beispiel beim Mammakarzinom. Oben war die Rede davon, dass ein großer Teil der Brusttumoren heute Brust erhaltend operiert wird. Man kann diesen Anteil

durch neoadjuvante Behandlung noch steigern: So lässt bei östrogensensiblen Mammakarzinomen eine kurze, etwa drei Monate lange Therapie mit Medikamenten, die die Östrogenwirkung blockieren, in vielen Fällen den Tumor soweit schrumpfen, dass er unter Erhaltung gesunden Brustgewebes entfernt werden kann. Die bisherigen Studien haben gezeigt, dass Patientinnen, deren Tumoren sich unter der neoadjuvanten Behandlung besonders stark verkleinern oder womöglich sogar ganz verschwinden, besonders gute Chancen für ein Langzeitüberleben haben.

Das wird man sich in Zukunft möglicherweise in der Krebsforschung zunutze machen: Bislang ist es für die Zulassung eines neuen Medikaments erforderlichlich nachzuweisen, dass dieses im Vergleich mit der Standardbehandlung das Überleben der Patienten statistisch signifikant verlängert. Um zu einem solchen Ergebnis zu kommen, mussten die Patienten in den Studien aber über mehrere Jahre beobachtet werden – Jahre, in denen das Medikament nicht allgemein zur Verfügung stand und an deren Ende es möglicherweise nicht zugelassen wurde. Um diesen Prozess zu beschleunigen, möchte man künftig den neoadjuvanten Ansatz nutzen: Wenn ein nach wenigen Monaten neoadjuvanter Behandlung operierter Tumor stark geschrumpft oder ganz verschwunden ist, könnte damit bereits die Wirksamkeit oder Unwirksamkeit eines Medikaments nachgewiesen sein. Davon würden im ersten Fall Patienten und Hersteller profitieren, weil die Substanz früher eingeführt werden könnte. Im zweiten Fall (der Unwirksamkeit) wäre immer noch dem Hersteller gedient, dem dann Jahre teurer und nutzloser Entwicklungsarbeit erspart blieben. ■

jpg

Die Signalwege

Beim kontrollierten Zellwachstum zeichnet sich mittlerweile ein allgemeines Ordnungssystem ab, das gut mit informationstheoretischen Begriffen zu beschreiben ist:

- Die Input-Ebene besteht aus Rezeptoren, die durch Bindung spezifischer Liganden aktiviert werden. Die meisten sind auf der Zelloberfläche, einige auch im Zellinneren lokalisiert.

- Die Signalverarbeitung geschieht im Zellinneren auf biochemischem Weg, häufig mit Hilfe von Enzymen, die kaskadenförmig jeweils das nächste Glied in der Kette phosphorylieren (Kinasen).

- Verschiedene Signalkaskaden konvergieren schließlich auf der untersten Ebene in der Aktivierung einer relativ kleinen Zahl von Transkriptionsfaktoren. Ist die Summe aller Inputsignale stark genug, so resultiert die Ableitung (Transkription) bestimmter Gene. Die daraus gebildeten Proteine erzeugen als Output ein bestimmtes Verhalten der Zelle: Wachstum, Differenzierung, Adhäsion, Zellwanderung oder Zelltod sind typische Verhaltensweisen.

Input	Tyrosinkinase-Rezeptoren Cytokine Wachstumsf.		G-Protein-assoziierte Rezeptoren	TGFβ-Rezeptoren	TNF-Rezeptoren
Signalverarbeitung	JAK	Ras MAP-Kinasen	Phospholipase C Phosphokinase C MAP-Kinasen	SMAD	TRAF NIK IKKs IκB
Transkription	STAT	Srf/Elk		SMAD + CoSMAD	NFκB
Output	Wachstum, Differenzierung, Migration, Adhäsion, Apoptose				

Molekulare Grundlagen der neuen Krebstherapie

Die meisten der neuen Wirkmechanismen laufen auf eine Blockierung krebs-spezifischer Stoffwechselwege hinaus. Dies geschieht z.B. mit monoklonalen Antikörpern (oft erkennbar an der Endung *ma*) oder Enzyminhibitoren (die Endung *tinib* steht für Tyrosinkinase-Inhibitor).

1. Rezeptoraktivierung

Von außen kann man vor allem überaktive Wachstumsrezeptoren gut erreichen. Der EGF-Rezeptor (epidermal growth factor) wird von Karzinomen – das sind Tumoren epithelialen Ursprungs – besonders häufig in überschießendem Maß produziert, z.B. bei Darm- und Lungenkrebs. Diese Tumoren sprechen oft schlechter auf Chemo- und Radiotherapie an. Ebenso hat ein Brustkrebs, dessen Zellen ungewöhnlich viele HER2/neu-Rezeptoren auf ihrer Oberfläche tragen, eine ungünstige Prognose. Deshalb können monoklonale Antikörper, die genau an diese Rezeptoren binden und ihre Funktion hemmen, sowohl das Tumorstadium eindämmen als auch die Empfindlichkeit gegen klassische Therapien wieder herstellen.

Der gegen HER2/neu gerichtete Antikörper Trastuzumab (Herceptin) ist seit Herbst 2000 zur Therapie des HER2/neu-positiven fortgeschrittenen Mammakarzinoms zugelassen. Cetuximab bindet an den EGF-Rezeptor und hat sich in klinischen Studien als wirksam bei Darmkrebs, Kopf-Hals-Tumoren und Lungenkrebs erwiesen. Seine Zulassung in Europa wird für 2004 erwartet. Auch bei einer Reihe von Leukämien und Lymphomen lassen sich Oberflächenproteine identifizieren, die für einen Angriff mit monoklonalen Antikörpern wie Rituximab oder Alemtuzumab geeignet sind.

2. Niedermolekulare Inhibitoren der Signalübertragung

Die zweite Station auf dem Weg eines Signals von der Zelloberfläche zum Zellkern sind oftmals Rezeptor-gebundene Tyrosinkinasen. Sind sie in bösartigen Zellen überaktiv, so stellen sie erfolgversprechende Angriffspunkte für Inhibitoren wie z.B. Gefitinib oder Imatinib dar. Letztere hemmt bei

bestimmten Leukämien eine Tyrosinkinase, die durch ein Gen (Bcr/Abl) des so genannten Philadelphia-Chromosoms kodiert wird. Es wurde bereits 1960 von Nowell und Hungerford entdeckt und begründete unser heutiges Verständnis von Krebs als Folge erworbener Gendefekte. Imatinib wurde als erstes der neuen Medikamente sehr schnell nach Beginn der klinischen Erprobung zur neuen Standardtherapie der chronischen myeloischen Leukämie, weil es bei nahezu allen Patienten herkömmlichen Verfahren weit überlegen ist. Auf einer tieferen Ebene der Signalverarbeitung gibt es eine Reihe weiterer Enzyme, etwa die Farnesyltransferase, die durch Lonafarnib und Tipifarnib inhibiert wird.

3. Transkription, Synthese und Abbau von Proteinen

Transkriptionsfaktoren, die letzte Stufe der Signalübermittlung von der Zellmembran zum Kern, sind in Tumorzellen häufig überaktiv. So begünstigen SMAD- und STAT-Proteine Wachstum und Überleben von Tumorzellen, fördern die Neoangiogenese und unterdrücken Immunreaktionen gegen Tumorzellen. Niedermolekulare Inhibitoren dieser Faktoren haben sich in Zellkulturen und im Tiermodell als wirksam erwiesen. Sie gelten als besonders hoffnungsvolle Kandidaten, da sie an einem sehr zentralen Punkt, der Output-Ebene angreifen.

Ähnlich verlockend ist die Idee, die von Genen kodierten Rezeptoren und Enzyme nicht mühsam zu blockieren, sondern gar nicht erst entstehen zu lassen. Am weitesten in der klinischen Testung fortgeschritten sind so genannte Antisense-RNA-Moleküle – Nukle-

insäuren, die die richtige Ablesung der DNA unterbinden. Solche Medikamente werden derzeit beispielsweise bei Hirntumoren, Melanom, Prostata- und Pankreaskarzinom getestet.

4. Hemmung des Zellzyklus

Der Zellzyklus, d.h. der geordnete Übergang der Zelle von der Ruhe- zur Teilungsphase, wird durch über 100 verwandte Proteine reguliert. Sie bestimmen, ob eine Zelle sich teilen darf oder beispielsweise eine Genreparatur abwarten muss. Es gibt eine Vielzahl selektiver Hemmstoffe, beispielsweise für die „Cyclin-abhängige Kinase“ CDK2, doch da sich die zahlreichen Proteine gegenseitig vertreten können, ist hier noch kein Durchbruch erzielt.

Weiterhin besitzt die Zelle ein Beseitigungssystem für Proteine, das Proteasom, das bei der Zellzykluskontrolle eine Rolle spielt. Der Hemmstoff Bortezomib lässt die Konzentrationen hemmender Proteine ansteigen und kann so Tumorzellen gegen Bestrahlung empfindlicher machen. Er befindet sich derzeit in der klinischen Erprobung bei einer Vielzahl von Tumoren, darunter Prostatakarzinom, Lungenkrebs und Kopf-Hals-Tumoren. Beim therapieresistenten Multiplen Myelom waren die Ergebnisse von Phase-II-Studien so erfolgreich, dass er in den USA nur aufgrund dieser Daten bereits zugelassen ist.

5. Hemmung der Angiogenese

Schließlich darf als besonders aktives Gebiet der Krebsforschung die Hemmung der Gefäßneubildung in Tumoren nicht unerwähnt bleiben. Sie ist seit Jahren eine Lieblingsstrategie der Onkologen, die gerade auch gegen die Metastasierung zum Einsatz kommt. Die Angiogenese wird durch Wachstumsfaktoren wie z.B. den Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) gesteuert und bietet damit ein Ziel für den molekularen Angriff. Bevacizumab, ein monoklonaler Antikörper gegen VEGF, war besonders beim metastasierten Darmkrebs so wirksam, dass die Einführung des ersten Angiogenese-Hemmers in die Klinik nur noch eine Frage der Zeit sein dürfte. ■

jg

