

Moderne Magier

von Georg Hoffmann

Bis vor etwa 100 Jahren waren Infektionskrankheiten eine ähnliche Menschenheitsbedrohung wie heute der Krebs. Große literarische Werke, etwa Thomas Manns *Zauberberg* (Tuberkulose) oder Henrik Ibsens *Gespenster* (Syphilis) beziehen ihre Spannung aus der Angst vor einer tödlichen Krankheit, deren Auslöser man kennt, aber nicht greifen kann. Die Analogie zum Krebs könnte deutlicher nicht sein: Wir kennen seine Auslöser, sind aber gegen das massenhafte Sterben immer noch erstaunlich machtlos.

1940 machte der Spielfilm *Dr. Ehrlich's Magic Bullet* eine Vision des Nobelpreisträgers Paul Ehrlich berühmt, der Infektionskrankheiten mit Chemikaliencocktails ausrotten wollte. In der Tat gelang es ihm, die Syphilis mit seinen arsenhaltigen „Wunderkugeln“ zu bekämpfen, doch das Medikament hatte zum Teil tödliche Nebenwirkungen.



Paul Ehrlich (1854-1915)

Bildmontageadinea design

Ganz ähnlich verhält es sich mit der Chemotherapie unserer Tage: Sie tötet zwar die Krebszellen, oft aber auch die Patienten. Unsere Titelgeschichte beschreibt erfolgversprechende Ansätze, die aus dieser Zwickmühle herausführen könnten. Allerdings besteht leider eine weitere Analogie zwischen Onkologie und Infektiologie darin, dass Krebszellen – ebenso wie Bakterien – gegen viele Therapien resistent werden. So könnte die Vision der modernen Magier, mit ihren *magic bullets* den Krebs auszurotten, am Ende wie eine Seifenblase zerplatzen.



Magic Bullets

der Krebstherapie

Chemisch modifizierte, monoklonale Antikörper bringen uns mit unterschiedlichen Wirkmechanismen der Vision einer spezifischen Krebsbekämpfung ohne Schädigung gesunder Zellen immer näher.

Als Immunologen und Onkologen vor über 30 Jahren damit begannen, die damals gerade erst entwickelten monoklonalen Antikörper auch gegen Krebserkrankungen zu testen, waren die Erwartungen aus gutem Grunde groß: Man kannte „Tumorstoffe“ und „Tumorstoffe“, die man mit maßgeschneiderten Immuntherapien zu bekämpfen suchte, so zum Beispiel das 1964 entdeckte Epstein-Barr-Virus oder das 1965 von Gold und Freedman aus Darmkrebszellen isolierte *Carcinoembryonales Antigen* (CEA).

Auch die Idee, Zytostatika an künstliche Antikörper zu binden, um sie näher an den Tumor heranzubringen und zugleich ihre Toxizität zu vermindern, stammt aus dieser frühen Zeit. Man setzte damals in der Chemotherapie – ein Begriff, den Paul Ehrlich 1906 prägte – extrem giftige Substanzen wie das Cyclophosphamid ein, die sich von einem Kampfstoff aus dem ersten Weltkrieg, dem Senfgas ableiteten. Diese schädigen das Erbgut von Krebszellen und töten sie auf diese Weise ab. Doch dieselbe Wirkung haben sie auch auf gesunde Körperzellen, insbesondere

solche, die sich ähnlich wie Krebszellen rasch teilen; es kommt zum Beispiel zu Haarausfall, Darmblutungen oder zu einer Zerstörung der Immunabwehr. Durch den Einsatz der monoklonalen Antikörper hoffte man, diese hochriskante und unselektive Chemotherapie in eine spezifische Krebsimmuntherapie überführen zu können.

Erste Erfolge

Doch die Hoffnungen wurden zunächst enttäuscht. Es dauerte etwa 20 Jahre, bis 1997 der erste monoklonale Antikörper in der Onkologie zugelassen wurde. In Kombination mit einer Chemotherapie erhöhte er bei bestimmten Arten von Lymphdrüsenkrebs aus dem Formenkreis der Non-Hodgkin-Lymphome die Heilungsraten und bewirkte bei anderen, die bislang überhaupt nicht therapierbar waren, zumindest eine deutliche Lebensverlängerung. Das Medikament erhielt den Namen Rituximab; seine Endung „mab“ stand für *monoclonal antibody* und blieb namengebend für viele weitere Krebsantikörper.

2010 erschien eine Arbeit im *New England Journal of Medicine* über erste The-



rapieerfolge mit einem „Kombipack“ aus Antikörper (Brentuximab) und chemisch gekoppeltem Zytostatikum (Monomethyl-Auristatin E). Das Medikament wirkt bei schweren Formen des Hodgkin-Lymphoms, die auf herkömmliche Chemotherapien nicht ansprechen, lebensverlängernd. In den USA besteht bereits eine Zulassung, in Europa steht diese wohl kurz bevor.

Molekulare Angriffsziele

Warum haben diese Erfolge so lange auf sich warten lassen? Im Nachhinein kann man sagen, dass bis vor etwa zehn Jahren das komplizierte Wechselspiel von Antigenen, Antikörpern und Immunzellen einfach zu wenig verstanden war, um mit Versuch und Irrtum reelle Erfolgchancen zu haben. Auch wenn nach wie vor viele Detailfragen noch geklärt werden müssen, sind Forschungsinstitute und Pharmaunternehmen heute so weit, gezielt Medikamente entwickeln zu können.

Dafür ermitteln die Krebsforscher zunächst molekulare Angriffsziele, die sich möglichst nur im Tumor, nicht aber in gesunden Geweben finden. Im Fall der erwähnten Non-Hodgkin- und Hodgkin-Lymphome handelt es sich um die Oberflächen-Antigene CD20 bzw. CD30 von Lymphozyten, die kurioserweise eigentlich selber der Immunabwehr in gesunden Lymphknoten dienen (CD steht dabei für

cluster of differentiation, eine internationale Klassifikation für Proteine in und auf der Zellmembran weißer Blutzellen). Gegen diese Proteine gerichtete monoklonale Antikörper werden im Labor in einer Zellkultur erzeugt und chemisch so modifiziert, dass sie eine ganz bestimmte Immunantwort des Körpers gegen die entarteten Immunzellen auslösen.

Um das Prinzip der modernen Krebsimmuntherapie zu verstehen, muss man wissen, dass Antikörpermoleküle Y-förmige Proteine sind, die an ihren beiden „Armen“ Erkennungsstrukturen für Antigene auf Viren, Bakterien oder eben auch Tumorzellen tragen, und ihre Zielstruktur auf der Krebszelle wie mit zwei „Händen“ umklammert halten. In der einfachsten Form der Krebsimmuntherapie kommt dieses Prinzip zum Beispiel bei der Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms zum Tragen: HER2 ist ein Rezeptor für Wachstumsfaktoren, der durch den Antikörper Trastuzumab blockiert wird und so das überschießende Zellwachstum beendet.

Weites Experimentierfeld

In der Regel müssen die Forscher aber weitergehen, weil nur wenige Zielstrukturen eine aktive Rolle bei der malignen Entartung spielen. Man kann sich auch das untere Ende des Y, den sogenannten Fc-Anteil, zunutze machen, der nach Bindung von der Zelloberfläche absteht. Er dient als Anker für Effektorzellen des Immunsystems, wie zum Beispiel die Killerzellen, die eine so markierte Tumorzelle dann angreifen und zerstören. Diese Fc-Anteile lassen sich chemisch variieren, um unterschiedliche immunologische Reaktionen auszulösen.

Hier bietet sich den Forschern ein weites Experimentierfeld, denn auf den Effektorzellen gibt es eine ganze Familie miteinander verwandter, aber unterschiedlich wirkender sogenannter Fc-Rezeptoren: Die einen wirken aktivierend, andere hem-

mend. Minimale genetisch bedingte Variationen in ihrer Struktur wirken sich deshalb auf die Interaktion zwischen Antikörper und Effektorzelle in hochinteressanter, aber letztlich kaum vorhersehbarer Weise aus. Mittlerweile ist es zum Beispiel gelungen, in einem neuen Antikörper gegen das CD20-Antigen (GA101) an den Fc-Anteil gebundene Zuckermoleküle so zu verändern, dass der Angriff von Immunzellen auf die Lymphom-Zellen erheblich verstärkt wird. Erste Studien lassen erkennen, dass GA101 auch bei Patienten wirkt, die auf Rituximab nicht mehr ansprechen.

Reine Kunstprodukte

Noch raffinierter sind „bispezifische Antikörper“. Diese – rein gentechnisch hergestellten – Konstrukte erkennen zwei verschiedene Antigene: eines auf den Tumor- und eines auf den Immunzellen. Dadurch kommen beide in engeren Kontakt, was die Wirkung erhöht. Ein solcher bispezifischer Antikörper, das Catumaxomab, ist zur Behandlung der malignen Bauchwassersucht (Aszites) zugelassen. Eine weitere Substanz, das Blinatumomab, bindet an das CD19-Antigen auf Leukämie-Zellen und hat erste eindrucksvolle Erfolge bei Patienten mit therapierefraktärer akuter lymphatischer Leukämie gebracht.

20 Jahre Forschung haben sich gelohnt: Inzwischen befinden sich wohl an die 100 monoklonale Antikörper oder Konstrukte aus Antikörpern und anderen Substanzen in der klinischen Anwendung oder im Endstadium der klinischen Prüfung – und in den Forschungslaboren werden Hunderte wenn nicht Tausende weiterer Kandidaten getestet. Ob diese biochemischen Cocktails die Vision von den „Zauberkgeln gegen den Krebs“ eines Tages Wirklichkeit werden lassen? Die Zeit wird es weisen. 🌸

Josef Gulden
Mitglied der Redaktion