

Zielgerichtete Krebstherapien: Wie funktionieren sie?

Eine neue Art von Therapie zielt auf molekulare Schlüsselprozesse in Zellen, die bei einer Krebserkrankung gestört sind. Anders als bei Chemo- oder Strahlentherapie richten sich viele der neuen Wirkstoffe gegen Angriffspunkte (englisch: targets), die bevorzugt oder vermehrt in Tumorzellen vorkommen. Stark belastende Nebenwirkungen, wie sie bei einer Chemotherapie auftreten können, werden so weitestgehend vermieden oder erheblich reduziert. Fachleute sprechen von zielgerichteter oder molekularer Krebstherapie (englisch: „targeted therapy“).

Für welche Tumorarten gibt es bereits zielgerichtete Krebstherapien?

Zielgerichtete Krebstherapien sind teilweise schon fester Bestandteil bei der Behandlung von Nierenkrebs, Darmkrebs, Lungenkrebs, Brustkrebs, Leberzellkrebs, verschiedenen Formen von Leukämie und Lymphdrüsenkrebs (maligne Lymphome) sowie von seltenen Tumoren des Magendarmtrakts, den gastrointestinalen Stromatumoren (GIST). Dennoch kommen die neuen Medikamente bislang vorwiegend bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung, entweder allein oder in Kombination mit Chemo- oder Strahlentherapie, zum Einsatz. Derzeit prüfen Wissenschaftler, ob sich einige dieser Krebsmedikamente auch für die Therapie früher Krebsstadien eignen. Immer wieder entdecken die Forscher neue Signalwege, die für das Tumorwachstum eine Rolle spielen und Ziele zukünftiger Behandlungsstrategien sein könnten.

Die Signalübertragung unterdrücken

Um unkontrolliertes Wachstum zu verhindern, ist die Zellteilung normalerweise streng reguliert: eine Zelle vermehrt sich erst dann, wenn sie aus der Umgebung ein entsprechendes Signal erhält. In Krebszellen kann die Übertragung solcher Wachstumssignale an verschiedenen Stellen gestört sein. Die molekularen Ursachen von Störungen in der Signalübertragung sind die Angriffsziele neuer Krebsmedikamente.

Tyrosinkinasehemmer und andere Kinase-Hemmstoffe

Kinasen sind zentrale Schaltstellen (Eiweiße) für die Wachstumsregulierung von Zellen. In Tumorzellen sind diese häufig dauerhaft aktiv, die Zelle erhält unaufhörlich das Signal zur Teilung. Neue Wirkstoffe, so genannte Tyrosinkinasehemmer, unterdrücken die Aktivität von Tyrosinkinasen. Durch die Hemmung der Signalweiterleitung kommt es zum Stop der Zellvermehrung oder auch zum Absterben der entarteten Zelle. Vertreter von Tyrosinkinasehemmern sind Imatinib (Glivec®), Gefinitib (Iressa®) und Erlotinib (Tarceva®). Manche Medikamente sind in der Lage, in verschiedene Signalübertragungswege einer Tumorzelle einzugreifen. Hierzu gehört Sunitinib (Sutent®). Temsirolimus (Torisel®) und Everolimus (Afinitor®) hemmen die mTOR-Kinase und beeinflussen damit auch Zellteilung und -wachstum.

Monoklonale Antikörper

Zur Abwehr von Fremdstoffen aktiviert das Immunsystem u.a. die Produktion sogenannter Antikörper. Diese Eiweißstoffe heften sich an körperfremde Strukturen wie zum Beispiel Bakterien. Sie erkennen aber auch die Oberfläche von körpereigenen Zellen. Durch gezielte Bindung machen die Antikörper Eindringlinge wie Krankheitserreger unschädlich oder hemmen körpereigene Strukturen in ihrer Funktion. So genannte monoklonale Antikörper sind auf eine einzige Zielstruktur spezialisiert. Wissenschaftler haben sich diese Eigenschaft zunutze gemacht und monoklonale Antikörper gegen Oberflächenbestandteile von Krebszellen entwickelt. Einige stehen bereits als Medikament zur Verfügung und haben in der Krebstherapie inzwischen eine große Bedeutung erlangt. Manche Antikörpertherapien zielen darauf ab, ein Wachstumssignal zu unterbinden. Dazu gehören Trastuzumab (Herceptin®) und Cetuximab (Erbix®). Trastuzumab richtet sich gegen den Wachstumsrezeptor HER-2-neu, der bei etwa einem Viertel der Brustkrebsfälle und einem Fünftel der Magenkrebsfälle vermehrt gebildet wird. Cetuximab heftet sich an die Bindungsstelle für den Epidermalen Wachstumsfaktor (EGF-Rezeptor, englisch: epidermal growth factor receptor), der in zahlreichen Tumoren vermehrt nachweisbar ist.

Die Nahrungszufuhr des Tumors unterbinden

Wie jede gesunde Zelle benötigen Tumorzellen zum Vermehren und Überleben Sauerstoff und Nährstoffe. Ab einer bestimmten Tumorgroße reichen jedoch die vorhandenen Blutgefäße nicht mehr aus, um die Geschwulst optimal zu versorgen: Die Tumorzellen regen die Neubildung von

Blutgefäßen, die Angiogenese, an. Dabei spielt ein Botenstoff eine zentrale Rolle: ein Wachstumsfaktor für Blutgefäßzellen, der vaskuläre Endothelwachstumsfaktor, abgekürzt VEGF (englisch: **v**ascular **e**ndothelial **g**rowth **f**actor). Durch Hemmung der Blutgefäßneubildung (**Antiangiogenese**) lässt sich weiteres Tumorwachstum gezielt unterdrücken. Medikamente mit diesem Wirkmechanismus sind beispielsweise monoklonale Antikörper gegen die Bindungsstellen (Rezeptoren) des VEGF wie Bevacizumab (Avastin®), oder auch Tyrosinkinasehemmer, z.B. Sorafenib (Nexavar®). Thalidomid und Lenalidomid (Revlimid®) hemmen ebenfalls die Gefäßneubildung.

Das Immunsystem auf den Tumor ansetzen

Monoklonale Antikörper als Wegweiser für das Immunsystem

Die Bindung monoklonaler Antikörper an bestimmte Oberflächenstrukturen von Tumorzellen führt dazu, dass das körpereigene Immunsystem die Krebszellen erkennt und abtötet. Auf diese Weise wirkt zum Beispiel der Antikörper Rituximab (Mabthera®). Gebunden an monoklonale Antikörper lassen sich auch für Krebszellen giftige Substanzen oder zellzerstörende Immunzellen gezielt an den Tumor heranbringen. Dieser Ansatz wird ständig weiter entwickelt und ist Gegenstand intensiver Forschung.

Zelluläre Immuntherapien, Vakzinetherapien

Wichtiger Vermittler der zellulären Immunabwehr sind sogenannte dendritische Zellen. Sie präsentieren den Abwehrzellen des Körpers die „körperfremden“ Stoffe (Antigen-präsentierende Zellen). Forscher versuchen, dendritische Zellen so zu verändern, dass das Immunsystem Tumorzellen besser erkennt und gezielt angreift. Auch der Einsatz von sogenannten natürlichen Killerzellen zur Vernichtung von Tumorzellen ist Gegenstand der klinischen Forschung. Bisher ist die Immuntherapie mit dendritischen Zellen noch experimentell und konzentriert sich hier vor allem auf die Behandlung des malignen Melanoms (schwarzer Hautkrebs). Aber auch bei anderen Tumorarten wird dieser Behandlungsansatz erforscht.

Die Müllentsorgung der Zelle blockieren

Damit die Zelle sich regelmäßig teilen kann, entsorgt sie überflüssige Eiweißmoleküle. Diese Aufgabe übernimmt ein großer Enzymkomplex, das so genannte Proteasom. Ist die Funktion des Proteasoms gestört, kann sich die Zelle nicht mehr vermehren und erstickt am eigenen Abfall. In Krebszellen, die im Vergleich zu gesunden Zellen viel mehr Eiweißmoleküle produzieren, sind die Proteasomen besonders aktiv. Diese Erkenntnisse haben zur Entwicklung so genannter **Proteasom-Hemmer** geführt, wie zum Beispiel Bortezomib (Velcade®).

Die Gen-Verpackung ändern

Gesunde Zellen verfügen über ein System, das Fehler in der Erbsubstanz (DNA) entdeckt und repariert. Wenn eine Reparatur nicht möglich ist, wird die Zelle in den programmierten Tod (Apoptose) geschickt. Ist dieses „Selbstmordprogramm“ der Zelle gestört, überlebt die Zelle mit folgenschweren Genveränderungen, sogenannten Mutationen, das Risiko für eine Tumorerkrankung steigt. Für einen reibungslosen Ablauf der Apoptose sorgen bestimmte Gene. Diese sind in Tumoren häufig durch chemische Veränderungen der DNA (Methylierungen), stillgelegt. **Methylierungen** führen dazu, dass die Erbinformation in diesem Bereich enger verpackt und für den Ablesevorgang nicht mehr zugänglich ist. Die Zelle kann dann die Eiweißmoleküle nicht mehr produzieren, die für die Apoptose benötigt werden. In dieser Situation verliert auch die Chemotherapie ihre Wirkung, da sie u.a. über den programmierten Zelltod von Krebszellen wirkt. Substanzen, die die Methylierung der DNA hemmen (**Methylierungshemmer**), bewirken, dass stillgelegte, methylierte Gene wieder ihre Aufgabe erfüllen können und geschädigte Zellen reparieren oder aussortieren. Vertreter dieser Wirkstoffgruppe sind Decitabine (Dacogen®) und Azacytidine (Vidaza®).

Sogenannte **Histondeacetylase-Inhibitoren** (HDCA) beeinflussen ebenfalls die Gen-Verpackung. Ihr Stellenwert in der Krebsbehandlung ist derzeit noch Gegenstand klinischer Studien.

Dieses Informationsblatt dient als Grundlage für die weitere Informationssuche. Auch der Krebsinformationsdienst beantwortet Ihre Fragen telefonisch innerhalb Deutschlands unter der kostenfreien Rufnummer 0 800 - 420 30 40, täglich von 8-20 Uhr, per E-Mail unter krebsinformationsdienst@dkfz.de und im Internet unter www.krebsinformationsdienst.de.