



44

Antikörper

Ein monoklonaler Antikörper für die Krebstherapie

# Die Spezifischen

Antikörper sind wichtige Abwehrmoleküle des menschlichen Organismus. Sie kommen zunehmend auch in der Krebstherapie zum Einsatz. Bayer entwickelt zurzeit neuartige therapeutische Antikörper zur Behandlung der häufigsten Tumorerkrankungen: Brust-, Lungen-, Dickdarm- und Nierenkrebs – vielleicht auch Eierstock- und Prostatakrebs. Weitere Tests sollen Sicherheit bringen.





Antikörper-Forscher:  
(v. r.) Dr. Pamela Trail,  
Elizabeth Bortolon,  
Dahai Xue, Gerald  
Ranges und Yong  
Chang.

Zweifellos ist das Immunsystem die wichtigste Waffe des Organismus gegen gefährliche Eindringlinge. Wie eine hochgerüstete Armee verteidigt es die Gesundheit von Mensch und Säugetier gegen Bakterien, Viren, Fremdkörper oder andere Krankheitserreger. Intelligent und komplex arbeiten verschiedene Organe, Gewebe und Moleküle eng zusammen, um vor den feindlichen Invasoren zu schützen.

Seit etwa vierzig Jahren verfolgen Mediziner die Idee, die Abwehrkräfte des Immunsystems auch für die Krebstherapie zu nutzen. Unterschiedliche Wege wurden beschritten: von der Impfung gegen bösartige Tumore bis zur Verpflanzung von Zellen des Immun-

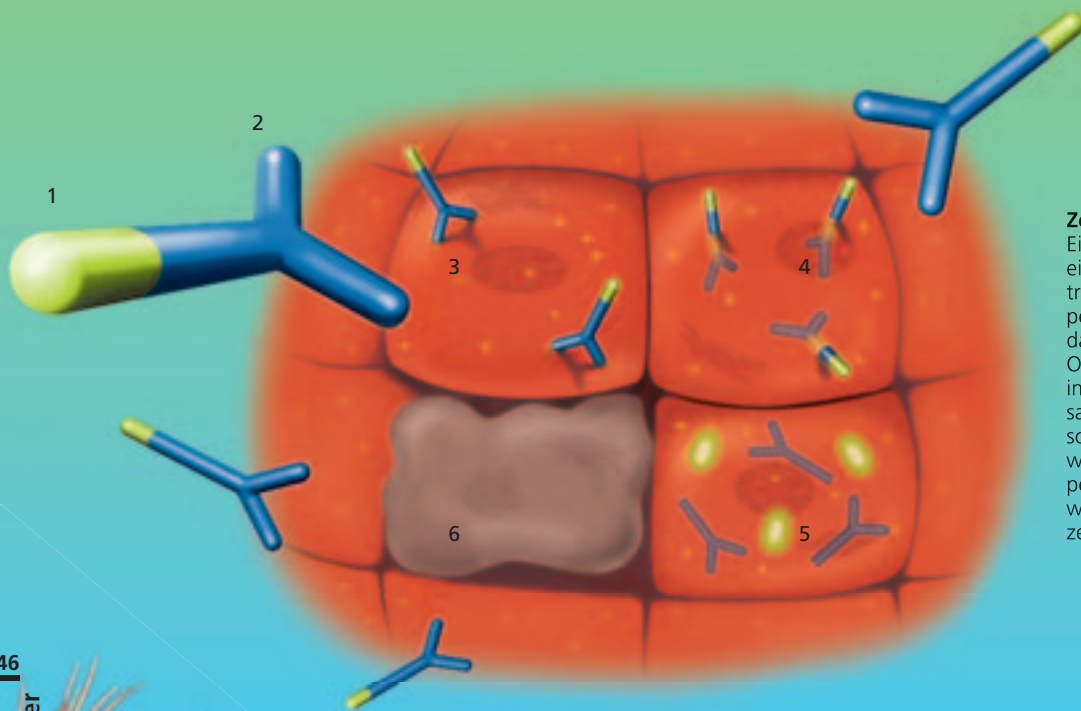
systems. Doch die Erfolge hielten sich bisher in Grenzen. Die besten Ergebnisse brachte die Behandlung mit Antikörpern. Es handelt sich um Eiweiße, die eine Schlüsselrolle in der Immunabwehr spielen. Sie erkennen bestimmte Moleküle, so genannte Antigene, auf der Oberfläche von Krankheitserregern, Fremdkörpern und Tumorzellen, heften sich daran und beginnen damit eine Kaskade der Zerstörung, die bei der Vernichtung und Beseitigung des Gegners hilft. Dabei erkennt ein Antikörper immer nur ein ganz spezielles Antigen. Seine Molekülstruktur passt exakt zu ihm, wie ein Schlüssel in ein Sicherheitsschloss.

Krebs entsteht im Körper selbst. Die Tu-

more stammen von ehemals gesunden Zellen ab, doch sie teilen sich unkontrolliert und breiten sich im gesamten Organismus aus. Meist lösen bösartige Geschwulste auch eine Antwort des Immunsystems aus. Aber sie ist eher schwach und lokal begrenzt. Denn viele Tumore verfügen über Mechanismen, um sich für das Immunsystem unsichtbar zu machen und sich gegen die Abwehrreaktion zu verteidigen zu können.

#### **Wirkstoff wird spezifisch zur Krebszelle transportiert**

Deshalb suchen Mediziner seit geraumer Zeit Wege, um die Körperabwehr zusätzlich zu stimulieren und gezielt

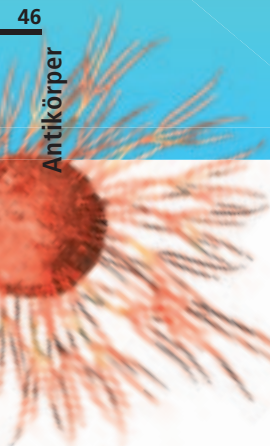


### Zellwirkstoff als Trittbrettfahrer

Ein inaktiver Krebswirkstoff 1 wird über einen Antikörper 2 zur Tumorzelle transportiert. Dort dockt der Antikörper an ein Oberflächenmolekül an 3, das typisch für die Krebszelle ist. Dieses Oberflächenmolekül wird turnusmäßig in die Zelle aufgenommen – jetzt zusammen mit seiner Fracht 4. Erst im besonderen Milieu des Zellinnenraumes wird die Verbindung zwischen Antikörper und Krebswirkstoff gelöst. Dadurch wird der Wirkstoff aktiviert 5: Die Krebszelle stirbt ab 6.

46

Antikörper



eine vernichtende Attacke gegen die Tumore auszulösen. Therapeutische Antikörper sollen den Krebsforschern dabei helfen. Die Antikörpermoleküle sehen in ihrer Struktur aus wie der Buchstabe Y. In den sich gabelnden „Ärmchen“ des Y gibt es Abschnitte, die sich bei jedem Antikörper unterscheiden, je nachdem auf welches Antigen er programmiert ist. Mit diesen Strukturen erkennt der Antikörper „sein“ Antigen und bindet sich daran. Dies signalisiert den Angriff. Antikörper können Tumorzellen auf mehrere Arten zerstören. Sie können

für die Beeinträchtigung der Tumorzellen sorgen, indem sie Verteidigungsenzyme aktivieren, Immunzellen anlocken, wichtige Signalwege zum Überleben der Tumorzelle stören und giftige Substanzen abgeben. Die Fähigkeit von Antikörpern, spezifisch an Antigene auf zum Beispiel Tumorzellen zu binden, macht sie für die Tumorforschung so interessant. Mehrere therapeutische Antikörper haben inzwischen den Weg in die Klinik geschafft. Sie werden bei Leukämien und Lymphomen eingesetzt, außerdem bei einigen soliden Tumoren, dem Krebs

von Organen. Bayer arbeitet an der Entwicklung eines Antikörpers, der zur Behandlung solider Tumore eingesetzt werden kann. An den Antikörper ist ein spezifischer Wirkstoff gebunden, der durch den Antikörper exakt dorthin transportiert wird, wo er aktiv werden soll: an die Krebszellen, die dann durch verschiedene Mechanismen abgetötet werden.

Zurzeit untersuchen die Bayer-Forscher, ob sich die Antikörper-Wirkstoff-Verbindung – das so genannte Immunkonjugat – als potenzielles Mittel für die Behandlung der häufigsten Krebsarten eignet. „Der Antikörper erkennt ein Antigen, das sogar bei verschiedenen Tumorarten an der Oberfläche der Tumorzellen auftritt“, berichtet die Immunologin Dr. Pamela Trail, die bei Bayer in West Haven, USA, die Erforschung von Antikörpertherapien leitet. Erste Tests mit Zellkulturen und Gewebe lassen vermuten, dass mit dem Antikörper so unterschiedliche Tumore wie Brust-, Lungen-, Nieren- und Dickdarmkrebs behandelt werden können. Weitere Untersuchungen an Krebsgewebe werden zeigen, ob der Antikörper möglicherweise auch für Eierstock- und Prostatakrebs infrage kommt und damit bei ausgewählten Patienten, die an einer der sechs wichtigsten Krebsarten leiden, eingesetzt werden kann.

Protein-Herstellung: Jennifer Pendleton überwacht die Produktion von Proteinen für Antikörper-Tests.



Analyse: Joshuaine Toth bereitet diverse monoklonale Antikörper für die Analyse vor.



Der entscheidende Punkt für den Erfolg einer Antikörper-Therapie ist die Wahl eines charakteristischen Antigens, das es möglichst nur auf Krebszellen gibt. „Wir sind besonders an Antigenen interessiert, die auf den entarteten Zellen der wichtigsten Tumore sehr viel häufiger vorkommen als auf normalen Zellen“, schildert Immunforscherin Trail die besonderen Herausforderungen ihrer Arbeit. „Auch die Biologie des Antikörpers ist wichtig und bestimmt, wie wir den besonderen therapeutischen Ansatz gestalten werden.“

### Erst in der Krebszelle wird der Giftstoff aktiviert

So soll die neue Generation therapeutischer Antikörper, an der die Wissenschaftler bei Bayer forschen, noch wirksamer und effizienter als ihre Vorgänger sein. „Die von Bayer entwickelten Antikörper sind hoch selektiv“, so Trail. „Außerdem entwickeln wir Antikörper, die Tumore auf unterschiedliche Art angreifen können.“

Der Antikörper selber ist ein „menschlicher“ Antikörper, der aus gentechnisch veränderten Säugetierzellen hergestellt wird. Er bindet an ein Antigen, das auf verschiedenen Tumorzellen auftritt – und über das die Forscher eine Menge wissen. „Wir kennen dieses Molekül und seine einzigartige Bio-

logie sehr genau“, sagt Pamela Trail. „Der therapeutische Ansatz, den wir verwenden, ist haargenau darauf zugeschnitten.“

Denn das Antigen wird von der Tumorzelle nach innen geholt. Auf diese Weise gelangt auch der angedockte Antikörper samt Tumorwirkstoff in die Zelle hinein. Dort erst wird die Substanz „scharf geschaltet“: Der so genannte Linker, der den Antikörper mit der die Krebszellen tötenden Substanz verbindet, blockiert den Wirkstoff und setzt ihn erst frei, wenn er durch Enzyme im Innenraum der Zelle aufgelöst wird. So ist das Immunkonjugat außerhalb der Zelle nicht giftig und der restliche Organismus bleibt weitgehend unbelastet.

„Bislang verhält sich das Bayer-Immunkonjugat genau so, wie es soll – die Daten machen uns große Hoffnungen“, fasst Trail nach den Vorversuchen ihre Eindrücke zusammen. Die Antikörper-Linker-Wirkstoff-Kombination wird von den Bayer-Wissenschaftlern weiter optimiert, und das Immunkonjugat muss dann beweisen, ob sich die positiven Ergebnisse bei Zellkulturen und Gewebeproben auch im ungleich komplizierteren Organismus des Menschen wiederholen lassen. Pamela Trail ist optimistisch: „Ich denke, das von Bayer derzeit entwickelte Immunkonjugat besitzt das Potenzial,

Krebs bei solchen Patienten zu behandeln, bei denen es heute nicht viele Behandlungsoptionen gibt. Das Forschungsteam von Bayer ist entschlossen, die Entwicklung dieses Mittels und weiterer Antikörper-Therapeutika voranzutreiben.“

[www.i-s-b.org/wissen/broschuere/produkt/produkte.htm](http://www.i-s-b.org/wissen/broschuere/produkt/produkte.htm)

Auf der Seite des Bundesforschungsministeriums wird die Herstellung monoklonaler Antikörper erklärt.

### Ausgezeichnete monoklonale Antikörper

Antikörper sind heute in der Diagnose etabliert und werden zunehmend auch in der Therapie eingesetzt.

1975 stellten César Milstein und Georges Köhler die von ihnen neu entwickelte Technologie zur Gewinnung von Antikörpern in großen Mengen vor. Die Wissenschaftler vereinten in der Zellkultur Antikörper produzierende Immunzellen mit Krebszellen von Mäusen. Heraus kamen so genannte Hybridom-Zellen, die Antikörper herstellten und sich unendlich oft teilten. Jede dieser Hybridom-Zellen produzierte nur eine Art – also monoklonale – Antikörper. 1984 erhielten die beiden Forscher für diesen Ansatz den Nobelpreis.