

Die Kraft der Alphastrahler

Bei resistenten Tumoren bleibt eine Chemotherapie oft wirkungslos. Bayer-Forscher wollen die Widerstandskraft dieser Krebszellen jetzt mit radioaktiver Energie bekämpfen. Dazu steuern sie einen radioaktiven Wirkstoff durch den Körper zum Einsatzort im Tumor, wo er ganz gezielt und lokal die tumorvernichtende Strahlung freisetzt. Die neuartige Radioimmuntherapie könnte Patienten mit Lymphdrüsen-, Prostata- oder Brustkrebs neue Hoffnung geben.

Die unsichtbare Energie rettet Leben – erzeugt aber auf ihrem Weg durch das Gewebe zerstörerische Effekte. Denn einige Arten radioaktiver Strahlung dringen tief in das Körpergewebe und helfen bei der Behandlung von Tumoren. Aber auch gesunde Körperzellen werden dabei oft geschädigt. Bayer-Forscher wollen die zerstörerische Energie jetzt kanalisieren und noch effektiver gegen Tumore lenken.

Dafür müssen sie die Strahlendosis präzise berechnen und sie gezielt an ihren gewünschten Wirkort bringen. Dazu arbeiten die Wissenschaftler mit dem radioaktiven Element Thorium-227, einem sogenannten Alphastrahler: „Die Strahlung von Thorium ist über eine kurze Distanz sehr energiereich, durchdringt aber nicht einmal ein Blatt Papier“, erklärt Dr. Alan Cuthbertson, Leiter der Thorium-Forschung von Bayer HealthCare in Oslo. Er und sein Team waren Teil der ehemaligen Firma Algeta ASA, die Bayer 2013 übernommen hat. Die Spezialisten für die Nutzung von Alphastrahlern in Radiotherapien arbeiten daran, das Thorium direkt zum Tumor



Krebszellen im Visier: Dr. Alan Cuthbertson, Leiter der Thorium-Forschung von Bayer HealthCare in Oslo, arbeitet intensiv daran, Tumore mithilfe von Alphastrahlern zu vernichten.

zu transportieren. Dort reichert sich das Radioisotop lokal an, bevor es zerfällt und dabei die radioaktiven Alphateilchen freisetzt. „Und diese zerstören die Krebszellen, ohne umliegendes gesundes Gewebe zu stark zu schädigen“, erklärt der Bayer-Chemiker.

Cuthbertsons Team knüpft den Thorium-Strahler dazu an einen Antikörper, ein Eiweißmolekül, das das Radioisotop direkt an seinen Einsatzort im Tumor transportiert. „Antikörper sind ein natürlicher Teil unseres Immunsystems und erkennen beispielsweise Strukturen – sogenannte Antigene – auf den Oberflächen von Krankheitserregern“, erklärt Cuthbertson. Und diese besondere Fähigkeit – gezielt an bestimmte Zellstrukturen zu binden – nutzen die Wissenschaftler in seinem Team für neue Therapien: „Wir haben

spezifische Antigene auf der Oberfläche von Tumorzellen ausgewählt, an die unsere thoriumgebundenen Antikörper mit hoher Affinität andocken.“

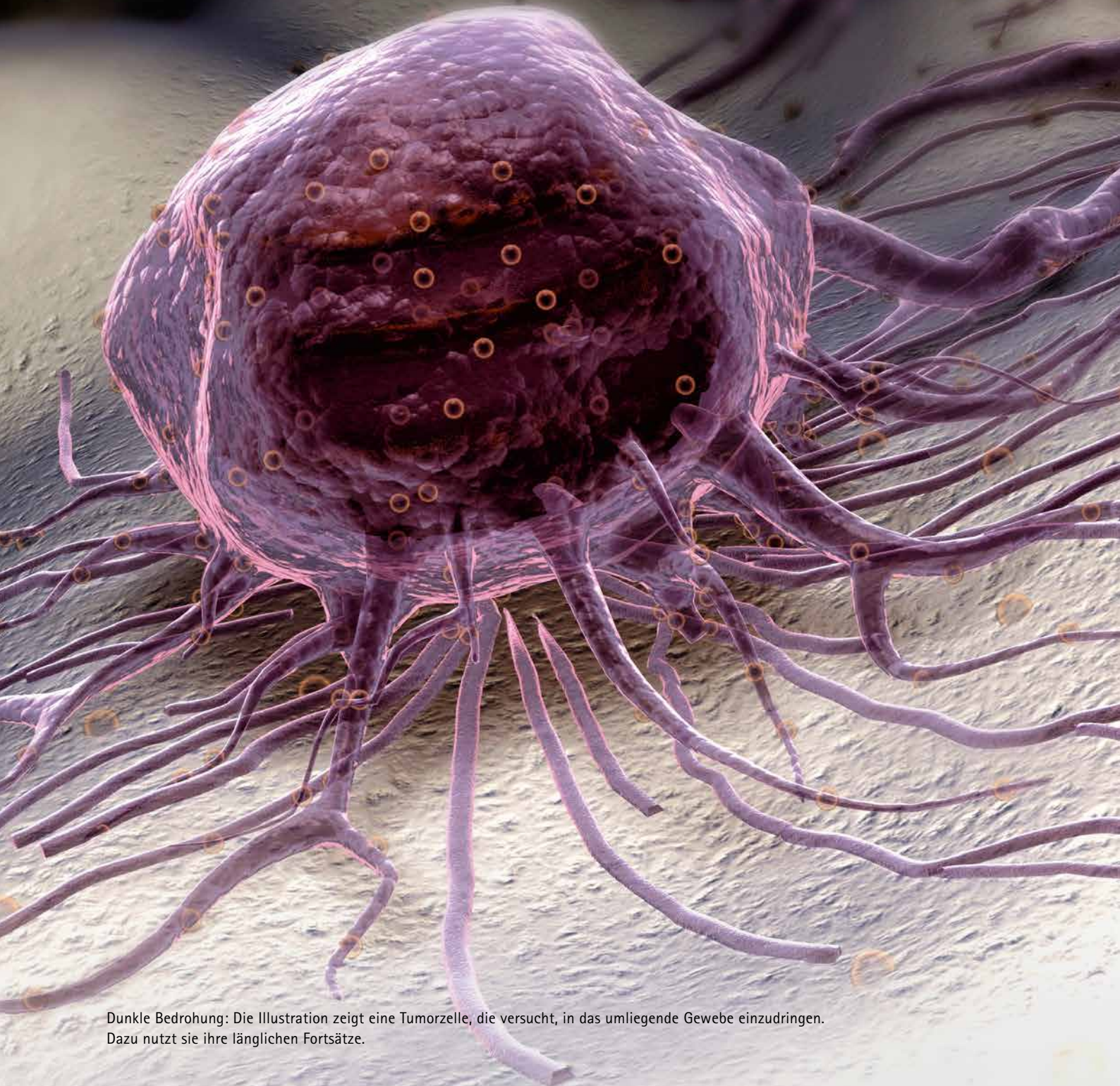
Team aus spezifischem Antikörper und Alphastrahler dockt gezielt am Tumor an

Cuthbertsons Team setzt beispielsweise auf eine Antikörper-Art, die Lymphdrüsenkrebs erkennt – sogenannte Non-Hodgkin-Lymphome. Die Bayer-Wissenschaftler erforschen hierzu derzeit einen Antikörper, der CD22 adressiert – ein Eiweißmolekül auf der Oberfläche bestimmter Tumorzellen. Der Antikörper wurde vom US-amerikanischen Kooperationspartner Immunomedics zur Verfügung gestellt, die sich auf die Entwicklung antikörperbasierter Therapien spezialisiert hat. Um den Alphastrahler Thorium an seinen molekularen Eiweißtransporter zu koppeln, nutzen die Bayer-Forscher sogenannte Chelatoren. „Diese Moleküle werden chemisch an den Antikörper gebunden – umschließen aber trotzdem auch fest den radioaktiven Wirkstoff. Zusammen formen sie

2-10 Zellschichten

durchdringt die Thorium-Strahlung und wirkt so lokal gegen den Tumor und schont umliegendes gesundes Gewebe.

Quelle: Algeta ASA



Dunkle Bedrohung: Die Illustration zeigt eine Tumorzelle, die versucht, in das umliegende Gewebe einzudringen. Dazu nutzt sie ihre länglichen Fortsätze.



Experten für Radioimmuntherapie: Während Dessi Mihaylova und Alan Cuthbertson (Foto links) die Ergebnisse am Teilchendetektor besprechen, pipettiert Hong Thanh Nguyen (Foto rechts) die Thorium-Antikörper-Konjugate für weitere Analysen.

so einen sehr stabilen sogenannten Antikörper-Chelat-Komplex", erklärt Cuthbertson. Und die Stärke der Bindung entscheidet direkt über den potenziellen Erfolg des Medikaments, denn: Thorium muss auf seiner Reise zum Einsatzort vielen Versuchungen widerstehen. Weil auch im Körper natürliche Substanzen vorkommen, die Komplexe mit Thorium formen können – beispielsweise das eisenbindende Protein Transferrin –, entwickeln die Bayer-Forscher extrem stabile Konjugate. „Andernfalls könnte Transferrin um das Thorium konkurrieren und es über den Kreislauf an die falschen Stellen im Körper verteilen“, so der Bayer-Experte.

Lokale Wirkung am Tumor: Alphastrahlung dringt nicht weit ins Gewebe ein

Rund drei Jahre lang haben die Forscher aufgewendet, um den optimalen Chelator zu entwickeln – und zudem den Produktionsprozess der Antikörper-Thorium-Konjugate zu optimieren.

Heilende Strahlen

Die Radiotherapie ist eines der drei Standbeine in der Krebsbehandlung – neben Chemotherapie und Operation. Mehr als die Hälfte aller Krebspatienten werden schätzungsweise während ihrer Erkrankung bestrahlt. Meist setzen die Ärzte dabei ionisierende Strahlen ein – dazu gehören zum Beispiel radioaktive oder Röntgenstrahlung. Sie erzeugen im Körper aus elektrisch neutralen Atomen und Molekülen positiv und negativ geladene Teilchen. Diese sogenannten Ionen sind sehr reaktionsfreudig, gehen schnell neue Verbindungen ein – und zerstören dabei wichtige Zellbausteine von Tumorzellen. Gesunde Zellen im umliegenden Gewebe können so entstandene Schäden bis zu einem gewissen Grad selbst reparieren. Ist die Strahlendosis aber zu hoch, stirbt das betroffene Gewebe ab.

Die Technologie wurde so entwickelt, dass das Thorium, gekoppelt an seinen Transport-Antikörper, auf direktem Weg zu den Non-Hodgkin-Lymphomen gelangt. Am bösartigen Gewebe angekommen, zerfällt das radioaktive Element und setzt die tumorvernichtende Strahlung frei, ohne naheliegendes gesundes Körpergewebe zu stark zu schädigen. Die Energie wirkt sehr lokal, sie durchdringt nur etwa zwei bis zehn Zellschichten.

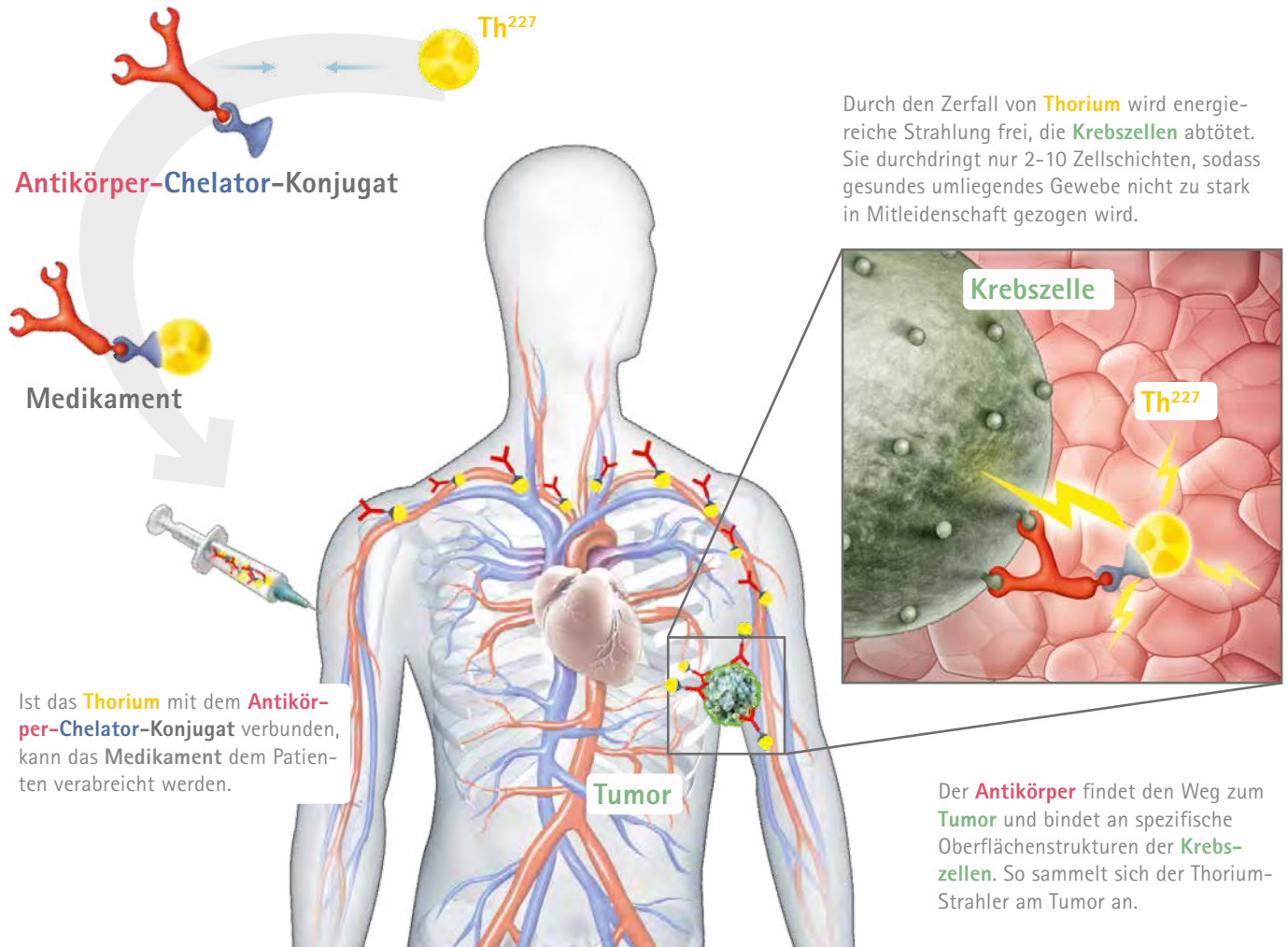
Präklinische Versuche in Zellkulturen und Tiermodellen zeigten bereits vielversprechende Ergebnisse. Deshalb wollen die Forscher die Tests mit den Wirkstoffen noch 2015 in ersten klinischen Studien mit Patienten starten. Aber die Arbeit mit radioaktiven Elementen ist eine besondere Herausforderung: Solche Medikamente sind nur begrenzt nutzbar. Die Halbwertszeit von Thorium-227 – also die Zeit, in der die Hälfte der ursprünglichen Dosis zerfallen ist – beträgt etwa 19 Tage. Für die Radioimmuntherapie wird dies als Optimum angesehen: Denn diese Zeitspanne erlaubt es dem Antikörper, sich auf sein Ziel im Körper auszurichten, bevor eine erhebliche Menge von Thorium zerfallen ist. Die Bayer-Forscher entwickelten eine einfache Strategie für die ersten klinischen Studien: „Wir liefern das Thorium und das Antikörper-Konjugat als zwei separate Komponenten an Apotheker der Krankenhäuser, die an der Studie beteiligt sind. Sie bereiten selbst das Arzneimittel vor Ort zu, genau nach unserer Anleitung“, sagt Cuthbertson. Das Arzneimittel wird dann für die Versorgung der einzelnen Patienten im Krankenhaus freigegeben.

Spürnase Antikörper zerstört resistente Tumore oder unentdeckte Metastasen

Bewährt sich das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat in der Klinik, können besonders Krebspatienten, deren Tumore resistent gegen Chemotherapien geworden sind, hoffen. Denn die gezielt eingesetzte radioaktive Strahlung der Bayer-Forscher könnte viele der zellulären Mechanismen überwältigen, die zu Resistenzen führen. Die Krebszellen können keine Widerstandskräfte aufbauen: Die Energie zerstört das Erbgut irreversibel und die Krebszellen gehen zugrunde. Cuthbertson: „Und es kann auch die Tumor-

Gemeinsam gegen den Tumor

Spezifische Antikörper tragen ihre hochwirksame Fracht zum Tumor: Das radioaktive Element Thorium setzt so seine energiereiche Strahlung direkt lokal an den Krebszellen frei.



Durch den Zerfall von **Thorium** wird energiereiche Strahlung frei, die **Krebszellen** abtötet. Sie durchdringt nur 2-10 Zellschichten, sodass gesundes umliegendes Gewebe nicht zu stark in Mitleidenschaft gezogen wird.

Ist das **Thorium** mit dem **Antikörper-Chelator-Konjugat** verbunden, kann das **Medikament** dem Patienten verabreicht werden.

Der **Antikörper** findet den Weg zum **Tumor** und bindet an spezifische Oberflächenstrukturen der **Krebszellen**. So sammelt sich der Thorium-Strahler am Tumor an.

zellen vernichten, die sich gerade nicht teilen. Das können viele Chemostatika beispielsweise nicht leisten.“ Ein weiterer Vorteil der Radioimmuntherapie: Die Antikörper finden die Tumorherde völlig selbstständig im Körper. „Sie greifen sogar sehr kleine Tumoren an, die mit bildgebenden Verfahren noch gar nicht erkannt wurden, beispielsweise Metastasen in sehr frühem Stadium“, erklärt Cuthbertson.

Die Forscher um Cuthbertson planen, die Technologie bei der Entwicklung neuer Krebstherapien auch mit einer Reihe anderer Arten von Transport-Antikörpern zu verknüpfen. „Der zielgerichtete Baustein des Arzneimittels, der Antikörper, lässt sich nach Bedarf austauschen. Dadurch entsteht eine sehr flexible Technologieplattform“, so der Bayer-Experte. Zum Beispiel arbeitet sein Team daran, den Strahler an einen weiteren Antikörper zu binden, der typische, mit Brustkrebszellen assoziierte Strukturen erkennt. Cuthbertson: „Das Schlüsselement ist der Chelator.

Die Chemie, mit der wir diese kritische Komponente anfügen, ist optimiert worden und nun sehr reproduzierbar. Das erlaubt uns, eine große Vielfalt an stabilen Antikörper-Thorium-Konjugaten herzustellen.“ Cuthbertson blickt optimistisch in die Zukunft: „Ich bin überzeugt, dass Thorium-Konjugate sich in der Krebstherapie etablieren werden – gerade zur Behandlung resistenter Tumore, bei denen andere Therapien scheitern.“



www.research.bayer.de/thorium

Weitere Infos zum Thema