

Monoklonale Antikörper

Die Technik zur Herstellung von monoklonalen Antikörpern gehört zu den wichtigsten Entdeckungen der Biotechnologie der letzten 25 Jahre. Etliche Menschen verdanken ihr Leben den monoklonalen Antikörpern, die gegen verschiedene Krebsarten eingesetzt werden.

Sind sie scharf auf einen Nobelpreis? Sie hätten einen erhalten, wenn Sie erkannt hätten, wie man die immergleichen Antikörper herstellen kann. Klingt allerdings simpler als es ist.

1. Mit Antikörpern gegen Krebs vorgehen

Im Mai 1975 reichten zwei bis dahin wenig bekannte Forscher namens Georges Köhler und Cesar Milstein beim Wissenschaftsmagazin «Nature» einen Bericht ein, den das Blatt wenig später veröffentlichte. Die Forscher beschrieben darin die Herstellung von so genannten monoklonalen Antikörpern. Im Schlusssatz schrieben die beiden Wissenschaftler, dass ihre neuartigen Zellkulturen «nützlich für den medizinischen und industriellen Gebrauch sein könnten». Es war, wie sich später herausstellte, eine grobe Untertreibung. Heute verdanken etliche Menschen ihr Leben den monoklonalen Antikörpern. Die Technik zur Herstellung dieser Antikörper gehört zu den wichtigsten Entdeckungen der Biotechnologie der letzten 25 Jahre. Monoklonale Antikörper werden zur Behandlung vieler Krebsformen eingesetzt, aber auch bei Autoimmunerkrankungen wie Arthritis oder Psoriasis. Solche Antikörper wirken, indem sie sich ganz spezifisch an bestimmte Moleküle anlagern und diese blockieren. Ihr Vorteil ist, dass sie alle genau gleich sind und daher immer dasselbe Molekül blockieren. Köhler, der lange Jahre am Basler Institut für Immunologie geforscht hat, erhielt zusammen mit Cesar Milstein für die Entdeckung 1984 den Nobelpreis.

Antikörper sind Proteine mit der Form eines Y und ein wichtiger Bestandteil des Immunsystems. Sie werden von so genannten B-Zellen hergestellt. Der Körper produziert sie als Antwort auf eindringende Bakterien, Viren oder andere Parasiten, um diese zu markieren und zu zerstören. Sie bestehen aus zwei schweren und zwei leichten Aminosäureketten, welche miteinander verknüpft sind. Um monoklonale Antikörper zu produzieren, verschmolz Köhler gesunde weisse Blutkörperchen (B-Zellen) mit bestimmten Krebszellen. Die derart kombinierte Zelle produziert dann nicht nur Antikörper, wie die B-Zelle, sie vermehrt sich auch, wie Krebszellen, theoretisch grenzenlos. Alle Tochterzellen sind mit der Mutterzelle absolut identisch (monoklonal im Gegensatz zu polyklonal). Es entsteht eine «Fabrik» für immer denselben Antikörper. Die monoklonalen Antikörper haben alle die gleiche gewünschte Wirkung: Sie können, Detektiven gleich, unerwünschte Krebszellen, Viren oder andere Substanzen erkennen.

Im Detail funktioniert der Mechanismus zur Herstellung von monoklonalen Antikörpern folgendermassen (Grafik 6.1): Eine Maus wird immunisiert mit einem bestimmten Antigen, das heisst, das Antigen wird der Maus geimpft. Ein Antigen ist ganz allgemein eine Substanz, welche im Körper als fremd erkannt wird und eine Immunreaktion auslösen kann (z. B. die Produktion von Antikörpern). Krebszellen, aber auch Blütenpollen oder Bakterien und Viren können solche Reaktionen auslösen. Antigen und Antikörper wirken nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip.

Nach der Immunisierung produziert das Immunsystem der Maus weisse Blutkörperchen (B-Zellen), welche Antikörper gegen das Antigen herstellen. Getrennt davon werden krebserregende B-Zellen produziert, welche keine Antikörper mehr herstellen können. Dann werden die B-Zellen der Maus mit den krebserregenden B-Zellen fusioniert und die erfolgreich fusionierten Zellen von den anderen getrennt. Die resultierenden Hybridzellen heissen Hybridoma: Sie wachsen theoretisch grenzenlos und produzieren den gewünschten Antikörper (Grafik 6.2).

Mit Hilfe von Hybridomas können Forschende Antikörper in der gewünschten Menge gegen fast jedes erdenkliche Molekül produzieren: Hormone, bakterielle Antigene, Rezeptoren usw. Die Vorteile monoklonaler Antikörper kommen besonders bei der Behandlung von Krebs zum Vorschein. Das Ziel jeder Krebstherapie besteht darin, möglichst alle von Krebs befallenen Zellen abzutöten, gleichzeitig aber möglichst wenige Nebenwirkungen hervorzurufen. Diese beiden Anforderungen können monoklonale Antikörper in geradezu idealer Weise erfüllen - besser als die herkömmlichen Methoden Bestrahlung, Chemotherapie oder Chirurgie. Findet sich auf den Zellen eines Tumors etwa ein besonderes Erkennungsmerkmal, kann man gegen genau dieses Merkmal monoklonale Antikörper entwickeln. Idealerweise erkennen dann die Antikörper die Krebszellen und geben das Signal zur Zerstörung. Da die Antikörper spezifisch nur das Merkmal der Krebszelle erkennen, sollten andere Zellen kaum in Mitleidenschaft gezogen werden. Antikörper können also beinahe nebenwirkungsfrei kleinste, nicht sichtbare Tumorzellansammlungen im Körper erreichen und zerstören.

2. Zunächst Probleme mit der Antikörper-Behandlung

Die Versuche, monoklonale Antikörper in der Therapie einzusetzen, waren zunächst jedoch nicht sehr erfolgreich. Die verwendeten Antikörper der Maus wirkten im menschlichen Organismus selbst als Antigen und lösten eine Immunantwort aus. Wesentliche Fortschritte wurden erst gemacht, nachdem es gelang, monoklonale Antikörper zu entwickeln, die dem menschlichen Körper besser angepasst waren.

3. Wie funktioniert Avastin?

Tumore brauchen einen konstanten Nachschub an Sauerstoff und Nährstoffen, wenn sie wachsen wollen. Tumore erhalten diesen Nachschub, indem sie den Bau von Blutgefässen «in Auftrag geben». Ein Prozess, der Angiogenese heisst.

Der Tumor (oben links) sendet Signale an die umliegenden Blutgefässe in Form einer VEGF-Ausschüttung. VEGF steht für "Vascular endothelial growth factor" und ist ein Signalmolekül. Der Antikörper in Avastin (grün/violett) bindet an das VEGF-Molekül und verhindert damit, dass diese ihre Wirkung entfalten können. Quelle: Genentech

Um diesen Prozess zu starten, sendet der Tumor Signale an die umliegenden Blutgefässe. Dies geschieht über die Ausschüttung des Wachstumsfaktors VEGF . VEGF sorgt dafür, dass die umliegenden Blutgefässe in Richtung Tumor wachsen.

Avastin wirkt nun als Angiogenese-Hemmer, indem es an die VEGF-Moleküle bindet. Dadurch können diese nicht mehr an den VEGF-Rezeptor binden und die Blutgefässe können sich nicht mehr in Richtung Tumor bewegen. Der Tumor erhält weniger Nachschub an Sauerstoff und Nährstoffen. Das Wachstum des Tumors wird eingeschränkt.

Heute werden monoklonale Antikörper gegen verschiedene Krebsarten eingesetzt, zum Beispiel gegen bestimmte Formen des Non-Hodgkin-Lymphoms, aber auch gegen Darmkrebs und Brustkrebs. Die Entstehung von Brustkrebs ist im Detail zwar noch nicht geklärt. Man weiss jedoch, dass einige genetische Faktoren den Krebs begünstigen können. Dazu gehören spezielle Mutationen in den Genen mit den Namen HER2, BRCA1, BRCA2 und p53. Andere Faktoren sind zu wenig Bewegung oder übermässiger Alkoholkonsum.

Fakten und Zahlen zu Brustkrebs

Jedes Jahr erkranken in der Schweiz mehr als 4'000 Frauen an Brustkrebs und 1'300 sterben daran. Dank der heute verfügbaren Therapien überleben rund 80 Prozent von ihnen länger als fünf Jahre - ohne Therapie wären es weniger als 25 Prozent. Die Abnahme der Sterblichkeit in den letzten Jahren ist auf das Zusammenspiel mehrerer Faktoren zurückzuführen: ein geschärftes Bewusstsein für Brustkrebs, die bessere Früherkennung, der breite Einsatz der Hormontherapie, Fortschritte in der Chemotherapie und neue Medikamente gehören dazu.

Die Sterblichkeit nimmt also ab, die Zahl der Brustkrebspatientinnen ist jedoch am Steigen - hauptsächlich aufgrund einer immer älter werdenden Bevölkerung (drei Viertel aller Brustkrebsfälle werden im Alter von mehr als 50 Jahren diagnostiziert). Übrigens: Auch Männer können an Brustkrebs erkranken, nur bricht er dort weit weniger häufig aus als bei Frauen.

4. Wie wirkt Herceptin gegen Brustkrebs?

Gegen Mutationen im Gen HER 2 gibt es heute wirksame Medikamente. HER-2 heisst wörtlich aus dem Englischen übersetzt: Vom Menschen abstammender (humaner) an der Zelloberfläche befindlicher (epidermaler) Wachstumsfaktor-Rezeptor 2. Das Protein HER-2 funktioniert als Andockstation für einen Wachstumsfaktor und ist somit an der Regulation des Zellwachstums beteiligt (siehe Schema: Wie wirkt Herceptin?). Auf der Zelloberfläche von gesunden Zellen finden sich im Allgemeinen nur wenige Exemplare von HER-2. Gut ein Viertel aller Brustkrebspatientinnen produzieren dieses Protein jedoch im Übermass: Sie besitzen einen Gendefekt und produzieren so übermässig viele HER-2 Proteine. Hat eine Zelle zu viele solcher HER-2-Proteine, teilt sie sich häufig und der Tumor wächst schnell und unkontrolliert. Die Folge: HER-2-positive Patientinnen leiden an einer besonders bösartigen Form von Brustkrebs.

Der monoklonale Antikörper gegen HER-2 mit dem Namen Herceptin erkennt das Protein HER-2 auf der Oberfläche von Krebszellen. Herceptin heftet sich an Krebszellen an und schaltet einen Mechanismus aus, welcher die Krebszelle für ihr wucherndes Wachstum braucht. Der Vorteil des Medikamentes ist, dass bei der Behandlung keine schweren Nebenwirkungen auftreten, die sich normalerweise bei einer Chemotherapie oder Bestrahlung einstellen.

Speziell an der Herceptin-Behandlung ist, dass vor der Behandlung ein Test durchgeführt wird, bei dem bestimmt wird, ob die Patientin tatsächlich am HER-2-Gendefekt leidet oder nicht. So wird sichergestellt, dass nur diejenigen Patientinnen das Medikamente erhalten, die auch tatsächlich davon profitieren. Auf diese Weise können nicht nur unnötige Behandlungen vermieden, es können auch.

5. Ethische Aspekte: Wie wird mit genetischen Daten umgegangen?

Als Herceptin im Jahre 1999 auf den Markt kam, war es eines der ersten Medikamente einer neuen Medizin, welche mit dem Begriff «personalisierte Medizin» umschrieben wird, also auf die Person zugeschnittene Medizin. Der Begriff ist allerdings etwas irreführend, denn diese Medikamente sind auf eine Gruppe von Menschen mit denselben Genvarianten zugeschnitten und nicht auf eine einzelne Person.

Solche massgeschneiderten Medikamente werden erst verabreicht, nachdem der Arzt mit Hilfe eines Tests sichergestellt hat, dass das Medikament auch wirkt (wie etwa bei Herceptin). In Zukunft wird dies bei immer mehr Medikamenten der Fall sein. Forschende erhoffen sich von der personalisierten Medizin vor allem, dass sich dadurch die Anzahl an unerwünschten Wirkungen reduzieren wird. Denn nicht jeder Mensch reagiert gleich auf einen Wirkstoff: Einige wenige bauen ihn jeweils zu schnell ab, so dass der zu wenig wirkt; einige wenige bauen ihn zu langsam ab, so dass er zu stark wirkt. Das kann zu schweren Nebenwirkungen führen. Mit Hilfe von personalisierten Medikamenten erhält jeder Patient die optimale Dosis, so die Hoffnung.

Eine wichtige Grundlage für die Erforschung und Entwicklung neuer massgeschneiderter Medikamente sind die so genannten Biobanken. Das sind Sammlungen von biologischen Proben, dazu gehören zum Beispiel Gewebe, Blut, Speichel usw. sowie die dazugehörenden Gesundheitsdaten. In der Schweiz werden Millionen solcher Proben gelagert, vor allem für pathologische, aber auch für polizeiliche, medizinische und andere Zwecke. Mit Hilfe von Biobanken können Forschende genetische Unterschiede zwischen Patienten erkennen. Allerdings wirft der Umgang mit dem in Biobanken gelagerten Material einige Fragen auf: Wer hat Zugang zu den genetischen Daten eines Menschen? Wie wird sichergestellt, dass nicht missbräuchlich damit umgegangen wird? Kritiker befürchten auch, dass der Mensch mit der personalisierten Medizin zum gläsernen Menschen wird. Wird der Mensch aufgrund von Gentests etwas über seine Gene und seine Krankheitsanfälligkeit erfahren, was er vielleicht gar nicht wissen wollte?

Weitere Informationen finden Sie unter: biotechlerncenter.interpharma.ch