

Monoklonale Antikörper

Die Technik zur Herstellung von monoklonalen Antikörpern gehört zu den wichtigsten Entdeckungen der Biotechnologie. 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 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 herbe 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 40 Jahre. Monoklonale Antikörper werden zur Behandlung vieler Krebsformen eingesetzt, aber auch bei Autoimmunerkrankungen wie Arthritis oder Psoriasis sowie gegen Abstossungsreaktionen bei Transplantationen. Solche Antikörper wirken, indem sie sich sehr spezifisch an bestimmte Moleküle anlagern und diese blockieren. Ihr Vorteil ist, dass sie alle genau gleich sind und daher immer dasselbe Molekül blockieren. Georges Köhler, der lange Jahre am Basler Institut für Immunologie geforscht hat, erhielt 1984 zusammen mit Cesar Milstein für die Entwicklung von monoklonalen Antikörpern den Nobelpreis.

Antikörper sind Proteine mit der Form eines Y und bilden einen wichtigen Bestandteil des Immunsystems. Sie werden von B-Zellen (weissen Blutkörperchen) 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, die miteinander verknüpft sind. Um monoklonale Antikörper zu produzieren, verschmolz Köhler gesunde B-Zellen mit bestimmten Krebszellen. Die derart kombinierten hybriden Zellen produzieren nicht nur Antikörper wie die B-Zellen, sondern vermehren 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 mit einem bestimmten Antigen immunisiert, d.h. das Antigen wird der Maus geimpft. Ein Antigen ist ganz allgemein eine Substanz, die 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 verursachen. Antigen und Antikörper wirken nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip

Nach der Immunisierung produziert das Immunsystem der Maus B-Zellen, die Antikörper gegen das Antigen herstellen. Getrennt davon werden krebserregende B-Zellen produziert, die 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).

Mithilfe 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 Tragen. 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. Die Antikörper identifizieren 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 als Angiogenese bezeichnet wird.

Der Tumor (siehe Grafik) sendet Signale an die umliegenden Blutgefäße in Form einer VEGF-Ausschüttung. VEGF steht für "Vascular endothelial growth factor" und ist ein Signalmolekül. VEGF sorgt dafür, dass die umliegenden Blutgefäße in Richtung Tumor wachsen.

Avastin ist ein monoklonaler Antikörper, der als Angiogenese-Hemmer wirkt, indem er 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 Darm- 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.

Zahlen und Fakten zu Brustkrebs

Jedes Jahr erkranken in der Schweiz rund 6'000 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.

Die Sterblichkeit nimmt also ab, die Zahl der Brustkrebspatientinnen ist jedoch am Steigen – hauptsächlich aufgrund einer immer älter werdenden Bevölkerung (80 Prozent 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 HER2 gibt es heute wirksame Medikamente. HER2 heisst wörtlich aus dem Englischen übersetzt: Vom Menschen abstammender (**H**umaner) an der Zelloberfläche befindlicher (**E**pidermaler) Wachstumsfaktor-**R**ezeptor **2**. Das Protein HER2 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 HER2. Gut ein Viertel aller Brustkrebspatientinnen produzieren dieses Protein jedoch im Übermass: Sie besitzen einen Gendefekt und produzieren so übermässig viele HER2 Proteine. Hat eine Zelle zu viele solcher HER2-Proteine, teilt sie sich häufig und der Tumor wächst schnell und unkontrolliert. Die Folge: HER2-positive Patientinnen leiden an einer besonders bösartigen Form von Brustkrebs.

Der monoklonale Antikörper gegen HER2 mit dem Namen Herceptin erkennt das Protein HER2 auf der Oberfläche von Krebszellen. Herceptin heftet sich an Krebszellen und schaltet einen Mechanismus aus, den die Krebszelle für ihr wucherndes Wachstum braucht. Der Vorteil des Medikaments 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, der bestimmt, ob die Patientin tatsächlich am HER2-Gendefekt leidet oder nicht. So wird sichergestellt, dass nur diejenigen Patientinnen das Medikament erhalten, die auch tatsächlich davon profitieren. So können unnötige Behandlungen vermieden werden.

5. Monoklonale Antikörper als Basis der personalisierten Medizin

Als Herceptin im Jahre 1999 auf den Markt kam, war es eines der ersten Medikamente einer neuen Medizin, die 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 einzelne Personen.

Solche massgeschneiderten Medikamente werden erst verabreicht, nachdem der Arzt mithilfe eines Tests sichergestellt hat, dass das Medikament auch wirkt (wie etwa bei Herceptin). Heute ist dies bei vielen Medikamenten Routine geworden. Forschende erhoffen sich von der personalisierten Medizin vor allem, dass sich dadurch die Anzahl unerwünschter Arzneiwirkungen reduzieren lässt. Denn nicht jeder Mensch reagiert gleich auf einen Wirkstoff: Einige bauen ihn zu schnell ab, so dass er zu wenig wirkt, andere bauen ihn zu langsam ab, so dass er zu stark wirkt. Mit personalisierten Medikamenten erhält jeder Patient die optimale Dosis, so die Hoffnung.

Weitere Informationen finden Sie unter: biotechlerncenter.interpharma.ch

Arbeitsblatt

Verständnisfragen zum Text:

- Antikörper sind eine Waffe aus dem Arsenal des Körpers, sich gegen Eindringlinge wie Bakterien oder Viren zu schützen. Versuchen Sie herauszufinden, welche anderen Möglichkeiten der Körper sonst noch hat.

(Antwort: [Wikipedia](#) [1])

- Wie arbeiten Antikörper?

(Antwort: [Wikipedia](#) [1])

- Wie werden monoklonale Antikörper hergestellt?

(Antwort: [Wikipedia](#) [2])

- Warum werden Antikörper insbesondere gegen verschiedene Formen von Krebs eingesetzt?

(Antwort: Das Ziel jeder Krebstherapie besteht darin, möglichst alle von Krebs befallenen Zellen abzutöten, gleichzeitig aber möglichst wenige Nebenwirkungen hervorzurufen. Diese beiden Anforderungen erfüllen monoklonale Antikörper.)

- Welche anderen Methoden gibt es, um Krebs zu behandeln?

(Antwort: [Wikipedia](#) [3])

- Wie entsteht Brustkrebs?

(Antwort: [Wikipedia](#) [4])

Quell-URL: <https://biotechlerncenter.interpharma.ch/2326-arbeitsblatt>

Dokumente

Personalisierte Medizin

Mehr zur personalisierten Medizin finden Sie [hier](#). Lesen Sie dazu auch die Beilage [„Krebs persönlich“](#)

Roche Biotechnologie

[Roche Informationen zum Thema Monoklonale Antikörper](#)

[Proteinproduktion](#)

Lichtblick im Kampf gegen Alzheimer

[Lichtblick im Kampf gegen Alzheimer](#),

nzz.ch, 31.08.2016

Links

[Antikörper](#) (Wikipedia)

[Immunsystem und Impfungen](#) (Gensuisse)

[Immuntherapie gegen Krebs](#) (Universitätsspital Zürich)

[Die Zelle](#), begehbare Modell einer ca. 300'000-fach vergrösserten menschlichen Körperzelle