

Backgrounder #MehrWissen

Zur Krebstherapie stehen neben den bekannten Behandlungsmöglichkeiten wie Operationen, Strahlen- oder Chemotherapie mittlerweile auch weitere Optionen zur Verfügung. Chemotherapie oder Bestrahlung greifen nicht nur Krebszellen, sondern auch gesunde Zellen an und können deshalb den Körper stark belasten.¹ Aus diesem Grund sucht die medizinische Forschung nach neuen, besser verträglichen Alternativen. Dazu gehören die sogenannten zielgerichteten Therapien. Sie setzen an ganz spezifischen Botenstoffen, Rezeptoren oder Ähnlichem an und können dadurch die Krebszellen direkt angreifen. Bevor wir dir nun einen Einblick geben, wie die Therapien funktionieren, hier erst einmal ein kleiner Ausflug in die Zellbiologie, -kommunikation und die Genetik, welche die Wissensgrundlage sind, auf der die gezielten Therapieansätze aufbauen.

EXKURS: ZELLEN, REZEPTOREN UND BOTENSTOFFE

In unserem Körper befinden sich viele verschiedene Arten von Zellen. Je nach Aufgabengebiet unterscheiden sie sich in ihrer Form und in ihrer Oberflächenstruktur. Auf der Zell-Oberfläche befinden sich verschiedene Bindestellen (sogenannte Rezeptoren) für Botenstoffe, über die sich die Zellen untereinander austauschen und beeinflussen können. Rezeptoren sind spezielle Proteine, die Signale empfangen, ins Innere der Zelle weiterleiten und dort verschiedene Prozesse auslösen. Die Rezeptoren auf der Zelloberfläche unterscheiden sich, je nachdem welcher Botenstoff an ihnen binden soll. Rezeptoren und Botenstoffe verhalten sich zueinander wie ein Schlüssel zu einem Schloss. Durch die Bindung des richtigen Botenstoffes an einen Rezeptor kann in der Zelle eine Signalkette ausgelöst werden, die bestimmte Prozesse anstößt und die weitere Entwicklung der Zelle beeinflussen kann. Eine wichtige Aufgabe der Botenstoffe ist zum Beispiel die Steuerung des Zellwachstums und der Zellteilung.

UND WIE SIEHT DAS BEI KREBSZELLEN AUS?

Bei Krebszellen sind Zellteilung und -Wachstum häufig gestört. Krebszellen wachsen mehr als normale Zellen und vermehren sich übermäßig. Das kann durch verschiedene Veränderungen im Körper ausgelöst werden: So kann sowohl die Zahl eines bestimmten Botenstoffes in der Umgebung des Tumors erhöht sein als auch die Zahl der entsprechenden Rezeptoren auf den Krebszellen. Oder Rezeptoren sind so verändert, dass sie nun zu einem anderen Botenstoff passen als zuvor. Zudem können auch im Inneren der Zelle Signalwege krankheitsbedingt verändert sein.²

NEUE WEGE DANK BAHNBRECHENDER ERKENNTNISSE

Die Möglichkeit diese Veränderungen von Krebszellen bis ins Detail erkennen zu können, eine Vielzahl weiterer Erkenntnisse der Grundlagenforschung sowie die Entschlüsselung des menschlichen Genoms

haben das Bild von Krebs in der Medizinwelt grundlegend verändert. Heute weiß man, dass Krebs – auch wenn er sich im gleichen Organ befindet – nicht gleich Krebs ist, sondern sich von Patient:in zu Patient:in deutlich in genetischen und molekularen Merkmalen (zum Beispiel Art und Anzahl bestimmter Rezeptoren) unterscheidet.

Neue, präzise Therapien setzen genau an diesen Unterscheidungsmerkmalen der Krebsmedizin an und bauen dabei auf ganz verschiedenen Ansätzen auf. Oft werden solche zielgerichtet wirkende Therapien mit immuntherapeutischen Ansätzen kombiniert, um den Krebs zu überlisten. Dabei wird das Immunsystem dazu gebracht, sich wieder selbst gegen den Krebs zu wehren. Durch die sehr gezielte Wirkung auf Tumorzellen kann die Wirkung verstärkt und die Verträglichkeit verbessert werden: Die präzisen Therapieoptionen können mittlerweile immer besser auf tumorspezifische Merkmale zielen – und so möglichst verhindern, dass gesunde Zellen geschädigt werden. Damit können typische Nebenwirkungen der Strahlen- oder Chemotherapie für viele Patient:innen vermieden werden. Dennoch kann es passieren, dass auch gesundes Gewebe angegriffen wird und Nebenwirkungen auftreten. Dazu gehören beispielsweise Hautveränderungen oder Müdigkeit.^{1,3,4}



„Heute kann dank der Präzisionsmedizin in vielen Fällen schon eine funktionelle Heilung erreicht werden. Das bedeutet, die Patient:innen sterben nicht mehr an der Krebserkrankung, sondern an anderen, nicht Krebs-assoziierten Faktoren. Doch trotz allem Fortschritts gibt es bei vielen Tumorarten weiterhin hohen Bedarf an verbesserten Therapieoptionen: Wir bei Janssen fokussieren uns deshalb auf Krebserkrankungen, für die es noch nicht genug wirksame Therapien gibt und über die wir durch unsere jahrelange Forschung schon viel gelernt haben“, erklärt Dr. Ralf Angermund, Medizinischer Direktor Hämatologie und Solide Tumore bei Janssen Deutschland.

Voraussetzung für die präzise Therapie ist die Entwicklung molekularer Tests, die auf Basis von Blut- oder Gewebeprobe unter anderem prüfen sollen, ob der Tumor der Patient:innen das spezifische Merkmal überhaupt aufweist. Mit diesen Tests kann vorhergesagt werden, ob eine präzise Therapie oder ein bestimmtes Medikament für die Patient:innen geeignet ist. Neben der Erforschung zielgerichteter Therapien ist es für die Forschung daher wichtig, sich auch auf die Entwicklung der entsprechenden Diagnostikmethoden (Companion Diagnostics) zu konzentrieren. Den Patient:innen soll so die für sie bzw. ihren Tumor individuell am besten passende Therapie zukommen.⁵⁻⁷



Wir bei Janssen forschen an präzise wirkenden Therapien, darunter auch Immuntherapien, um das Leben und die Prognose von Menschen mit Krebs weiter zu verbessern.



mehr als 19

Wirkstoffe entwickeln wir derzeit
bei Janssen im Bereich Krebs weiter.
Darunter sind auch
immunonkologische Wirkstoffe.

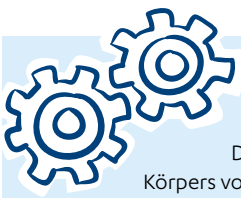
INNOVATIVE ANSÄTZE: MIT VERÄNDERTEN ANTIKÖRPERN DEN KREBS ÜBERLISTEN

Wie solch eine präzise Behandlung eines Tumors aussehen kann, zeigt die Therapie mit sogenannten **Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten (ADCs)**. Antikörper sind körpereigene Stoffe und dienen der Bekämpfung und dem Abbau von allem Körperfremden, zum Beispiel Bakterien. Da Krebszellen aus gesunden Körperzellen hervorgehen, funktioniert dieser Mechanismus normalerweise nicht. Für die Krebstherapie können Antikörper jedoch mittlerweile speziell bearbeitet und angepasst werden.⁸ Bei ADCs wird das Zellgift (Zytostatikum), das den Tumor bekämpfen soll, an einen Antikörper gekoppelt. Dieser zielt auf ein bestimmtes Protein an Tumorzellen und transportiert das Zellgift so exakt an die richtige Stelle: Erst in der Tumorzelle entfaltet es sich. Gesunde Zellen werden so geschont – Nebenwirkungen können vermindert werden. Zudem wird auch die Menge des Wirkstoffs, der für die Behandlung benötigt wird, reduziert.

Ein weiterer innovativer Ansatz, der auf der Nutzung angepasster Antikörper basiert, ist die sogenannte **Bispecific T Cell Engager (BiTe)-Technologie** – ein Antikörperkonstrukt, das über gleich zwei Bindungsstellen verfügt: BiTEs können sich zum Beispiel gleichzeitig an eine Immun-Zelle (T-Zelle) und an ein typisches Zielmerkmal einer Tumorzelle binden. BiTe-Therapien können so die potentesten Abwehrzellen des Körpers gezielt mit den Tumorzellen verbinden. Durch diese Bindung kann das Abwehrsystem aktiviert und die Krebszellen zerstört werden.^{8,9} Auf diese Art bringen sie die „Immunpolizei“ quasi in unmittelbare Nähe der Tumorzellen und das eigene Immunsystem kann den Krebs gezielt bekämpfen.

DAS EIGENE IMMUNSYSTEM „AUFPOLIEREN“ UND KÖRPEREIGENE BARRIEREN ÜBERWINDEN

Ein zentrales Problem bei der Behandlung von Krebserkrankungen: Die sogenannten soliden Tumore, also krankhafte Gewebewucherungen, werden teilweise nur geringfügig oder gar nicht mit Blut versorgt – Wirkstoffe, zum Beispiel auf Antikörper-Basis, können die Tumorzellen so nicht oder nur schwer erreichen. Deshalb sind **Immuntherapien**, die das körpereigene Abwehrsystem erkrankter Menschen aktivieren, vorhandene Krebszellen selbst zu bekämpfen, ein vielversprechender Ansatz.



Denn: Die Immunzellen können in jedes Gewebe des Körpers vordringen und so präzise an der richtigen Stelle – nämlich am Tumor selbst – wirken.¹⁰

Ein Ansatz, der auf dieser Erkenntnis basiert, sind Therapien mit chimären Antigen-Rezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen). Hierbei werden der Patientin oder dem Patienten Immunzellen (T-Zellen) entnommen, im Labor gentechnisch mit einem künstlichen Rezeptor – dem chimären Antigen-Rezeptor – versehen und wieder in den Körper zurückgegeben. Nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip passt der Rezeptor genau auf das spezifische Tumormerkmal. So kann die veränderte CAR-T-Zelle im Körper der Patientin bzw. des Patienten die Krebszellen sicher identifizieren und gezielt zerstören – die gesunden Zellen werden in der Regel nicht angegriffen.¹¹

Ein weiterer immunonkologischer Ansatz zur Behandlung verschiedener Krebserkrankungen, den unter anderem auch Janssen verfolgt, ist die **Checkpoint-Immuntherapie**. Diese Behandlung basiert auf der Tatsache, dass Krebszellen in der Lage sind, die körpereigene Immunabwehr zu bremsen. Sie nutzen dazu bestimmte Oberflächenmoleküle auf den Immunzellen, die ursprünglich die Funktion haben, die Zerstörung gesunder Zellen durch das eigene Immunsystem zu verhindern. So können die T-Zellen den Tumor nicht angreifen und er kann sich ungehindert ausbreiten. Durch die sogenannten Checkpoint-Inhibitoren werden diese Oberflächenmoleküle deaktiviert. Sie nehmen den Krebszellen quasi den „Deckmantel“ weg, enttarnen sie. Die Folge: Das Immunsystem wird wieder aktiv und kann die Tumorzellen angreifen. Checkpoint-Inhibitoren werden bereits für viele unterschiedliche Arten von Krebs, wie etwa Haut-, Lungen- oder Blasenkrebs, angewandt und sorgen dafür, dass sich die Krebszellen nicht länger vor dem Immunsystem des Körpers „verstecken“ können. Zeigt sich bei dieser Art der Therapie eine Wirkung, kann sie lange anhalten.¹²

Weitere Infos zum Thema



www.krebsratgeber.de

www.janssenmedicalcloud.de/therapeutic-area/onkologie/patientenservice

www.janssen.com/germany

¹ <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/therapieformen/molekularbiologische-therapie.html>, letzter Aufruf: 04.12.20

² <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/grundlagen/krebsentstehung.php>, letzter Aufruf: 04.12.20

³ <https://www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/gezielte-krebstherapie.php>, letzter Aufruf: 04.12.20

⁴ <https://www.krebsratgeber.de/rund-um-krebs/therapiemoglichkeiten>, letzter Aufruf: 04.12.20

⁵ <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/basis-informationen-krebs-allgemeine-informationen/biomarker-basis-fuer-die-person.html>, letzter Aufruf: 04.12.20

⁶ <https://www.janssenmedicalcloud.de/therapeutic-area/onkologie/onkologische-forschung/praezisionsmedizin>, letzter Aufruf: 04.12.20

⁷ <https://www.krebsgesellschaft.de/Forum-Ausgaben-2016.html>, letzter Aufruf: 04.12.20

⁸ <https://www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/immuntherapie/monoklonale-antikoerper.php>, letzter Aufruf: 04.12.20

⁹ <https://www.gesundheitsindustrie-bw.de/fachbeitrag/pm/immuntherapie-aus-der-krebszelle>, letzter Aufruf: 04.12.20

¹⁰ www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/grundlagen/immunsystem.php, letzter Aufruf: 04.12.20

¹¹ <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/zellulare-immuntherapien-neue-prazisionswaffen-gegen-krebs-7080.php>, letzter Aufruf: 04.12.20

¹² <https://www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/immuntherapie/impfen-gegen-krebs.php>, letzter Aufruf: 04.12.20

EM-50298