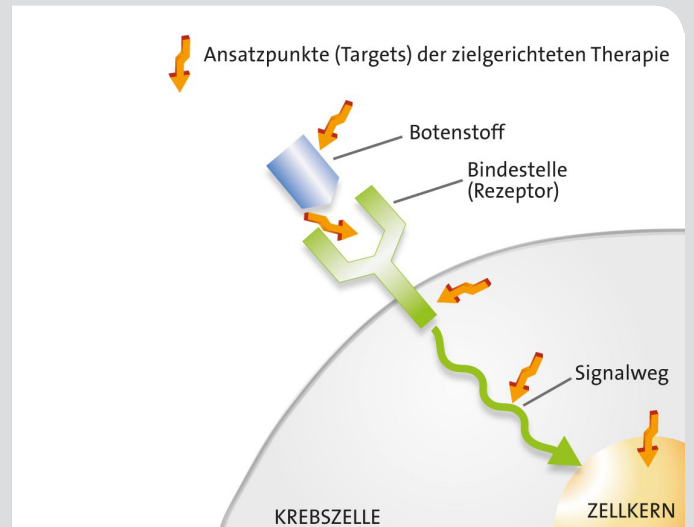


ZIELGERICHTETE KREBSTHERAPIEN: Wie funktionieren sie?

- **Zielgerichtete Therapien (englisch: targeted therapies) richten sich gezielt gegen Tumoreigenschaften, die das Wachstum der Krebszellen fördern. So wird das Tumorstadium gehemmt.**
- **Nur wenn der Tumor solche Eigenschaften hat, kann ein Patient von einer zielgerichteten Behandlung profitieren.**
- **Zielgerichtete Wirkstoffe werden allein oder in Kombination mit Chemo- oder Strahlentherapie eingesetzt.**
- **Nicht für jede Tumorart steht eine zielgerichtete Behandlung zur Verfügung.**
- **Auch zielgerichtete Therapien können ernsthafte Nebenwirkungen hervorrufen – allerdings häufig andere als eine Chemotherapie.**



© Krebsinformationsdienst KID, Deutsches Krebsforschungszentrum

ALLGEMEINE INFORMATIONEN

➔ Zielgerichtete Therapien – was ist damit gemeint?

Zielgerichtete Therapien (englisch: targeted therapies) sind neue Arten der medikamentösen Krebstherapie. Die Wirkstoffe setzen an Vorgängen auf Zellebene an, die eine zentrale Rolle beim Tumorstadium spielen. Sie sind auf biologische Eigenschaften des Tumors ausgerichtet. Man bezeichnet eine solche veränderte Eigenschaft im Vergleich zu einer gesunden Zelle auch als Biomarker. Somit ist die zielgerichtete Therapie Bestandteil einer Behandlungsform, die häufig als personalisierte Therapie bezeichnet wird. Über diese Form der Therapie informiert Sie der Krebsinformationsdienst im Informationsblatt „Tumor-Genom-Sequenzierung und personalisierte Therapie bei Krebs“ ausführlicher. Zielgerichtete Therapien gibt es als Tabletten, als Infusion oder zum Spritzen unter die Haut.

➔ Einsatz zielgerichteter Krebstherapien

Zielgerichtete Therapien werden bei der Behandlung verschiedenster Krebserkrankungen eingesetzt – allein oder in Kombination mit Chemo- oder Strahlentherapie. Als besonders wirkungsvoll hat sich eine Wirkstoffgruppe bei bestimmten Formen von Blutkrebs (Philadelphia-Chromosom-positive Leukämien) erwiesen. Auch Tumoren verschiedener Organe werden mit den neuen Wirkstoffen behandelt. Beispiele sind Nieren-, Darm-, Lungen- und Brustkrebs sowie schwarzer Hautkrebs (Melanom). Meist werden zielgerichtete Wirkstoffe eingesetzt, wenn die Tumorerkrankung bereits fortgeschritten (metastasiert) ist. Zu einer Heilung führt diese Therapie in der Regel nicht. Sie kann jedoch das Fortschreiten der Erkrankung aufhalten und Beschwerden lindern. Bevor zielgerichtete Therapien eingesetzt werden, gilt es herauszufinden, welchen Patienten eine solche Behand-

lung nutzt. Hierfür gibt es zunehmend Tests, mit denen man die speziellen Eigenschaften der Tumorzellen und die Zielstrukturen der Wirkstoffe (targets) bestimmen kann.

➔ Nebenwirkungen zielgerichteter Therapien

Zielgerichtete Therapien sollen möglichst nur die Krebszellen angreifen. Die Zielstrukturen der neuen Wirkstoffe kommen jedoch auch teilweise in gesunden Zellen vor. Deshalb haben auch zielgerichtete Therapien Nebenwirkungen. Typisch sind Nebenwirkungen an der Haut, am Herz und auf den Blutdruck. Daneben sind unter anderem auch Nebenwirkungen an Schilddrüse, Leber und Magen-Darm-Trakt beschrieben.

WIRKPRINZIPIEN

➔ Wachstumssignale unterdrücken

Vereinfacht ausgedrückt, wachsen und vermehren sich Zellen, wenn sie Signale von außen durch Botenstoffe (sogenannte Wachstumsfaktoren) bekommen. Diese Botenstoffe binden an Schaltstellen (Rezeptoren) auf der Zelloberfläche. Die Rezeptoren geben Botschaften ins Zellinnere weiter, wo sie komplizierte Signalübertragungsketten (eine „Signaltransduktion“) in Gang setzen. Die Signale lösen am Ende Vorgänge aus, die für den Fortbestand und die Vermehrung der Zellen notwendig sind. In Krebszellen kann die Signaltransduktion an verschiedenen Stellen verändert sein. Diese Stellen sind mögliche Angriffsziele neuer Krebsmedikamente – den sogenannten **Signaltransduktionshemmern**.

Ansatzpunkt: Rezeptoren

Monoklonale Antikörper (Wirkstoffname endet auf „-mab“) sind im Labor entwickelte Eiweißstoffe. Sie passen beispielsweise genau auf einen Rezeptor von Wachstumsfaktoren

und besetzen ihn. Dadurch können die Wachstumsfaktoren selbst nicht mehr binden. Die Zellen erhalten kein Signal mehr zur Teilung. Beispiele sind Trastuzumab oder Cetuximab. Trastuzumab richtet sich gegen den Wachstumsrezeptor HER2, der bei einem Teil der Brust- und Magenkrebskrankungen verstärkt ausgebildet wird. Cetuximab heftet sich an den Rezeptor für den Epidermalen Wachstumsfaktor (EGFR, englisch: epidermal growth factor receptor), der in zahlreichen Tumoren vermehrt nachweisbar ist.

Die Rezeptoren können aber auch von innen blockiert werden: Kleine Moleküle (englisch: small molecules) wandern in die Zelle ein und binden an den inneren Teil des Rezeptors (Kinase). Die Wachstumsfaktoren docken dann zwar weiterhin an den Rezeptor an, aber die Übertragung des Wachstumssignals wird verhindert: daher die Bezeichnung Kinasehemmer (Wirkstoffname endet auf „-mib“ oder „-nib“). Beispiele für solche Kinasehemmer sind Gefitinib und Erlotinib.

Ansatzpunkt: Signalübertragungsketten

An den Signalübertragungsketten im Zellinneren sind bestimmte Enzyme beteiligt. Sie werden als Kinasen bezeichnet. Kinasen geben Wachstumssignale innerhalb der Zelle weiter. Dazu gehören Tyrosinkinase, die von Tyrosinkinasehemmern wie z.B. Imatinib blockiert werden können. Ein weiteres Beispiel ist die mTOR-Kinase, die von mTOR-Hemmern (z.B. Temsirolimus) gehemmt wird. Hemmt ein Arzneistoff mehrere Kinasen, spricht man von Multikinasehemmern. Hierzu gehören z.B. Sunitinib und Sorafenib.

→ Die Nahrungszufuhr des Tumors unterbinden

Wie jede gesunde Zelle benötigen Tumorzellen Sauerstoff und Nährstoffe, um zu überleben und sich zu vermehren. Ab einer bestimmten Tumorgroße reichen die vorhandenen Blutgefäße dafür nicht mehr aus: Die Tumorzellen regen die Neubildung von Blutgefäßen, die Angiogenese, an. Eine zentrale Rolle spielt hier ein Wachstumsfaktor für Blutgefäßzellen, der vaskuläre Endothelwachstumsfaktor (VEGF, englisch: vascular endothelial growth factor). **Angiogenesehemmer** hemmen die Neubildung von Blutgefäßen und verhindern so, dass der Tumor weiter wächst. Zum einen lässt sich VEGF direkt „abfangen“ und neutralisieren, etwa mit dem monoklonalen Antikörper Bevacizumab. Zum anderen kann mit Kinasehemmern die Signalweiterleitung vom VEGF-Rezeptor auf der Oberfläche von Blutgefäßzellen unterdrückt werden. So wirken z. B. Sorafenib und Sunitinib.

→ Die Müllentsorgung der Zelle blockieren

Damit die Zelle sich regelmäßig teilen kann, entsorgt sie überflüssige Eiweißmoleküle. Diese Aufgabe übernimmt ein großer Enzymkomplex, das sogenannte Proteasom. Ist die Funktion des Proteasoms gestört, kann sich die Zelle nicht mehr vermehren. Sie erstickt an ihrem eigenen Abfall. Der programmierte Zelltod (Apoptose) wird in Gang gesetzt. Diese Erkenntnisse haben zur Entwicklung von **Proteasom-Hemmern** geführt (z.B. Bortezomib).

→ Reparaturmechanismen der Krebszelle unterbinden

Wie gesunde Zellen auch, können Krebszellen (während der Zellteilung) geschädigtes Erbgut (DNA) reparieren. Dazu trägt das sogenannte PARP-Enzym bei: Es ermöglicht Reparaturenzymen an der DNA ihrer Funktion nachzukommen. **PARP-Hemmer** (z.B. Olaparib) unterbinden diesen Prozess. Gesunde Körperzellen können die PARP-Hemmung durch andere DNA-Reparaturmechanismen ausgleichen. Diese alternativen Reparaturmechanismen sind bei Krebszellen häufig gestört. Ein Beispiel sind BRCA1- oder BRCA2-Genveränderungen bei erblichem Brust- oder Eierstockkrebs. In solchen Krebszellen kann geschädigtes Erbgut nur noch fehlerhaft repariert werden. Hemmt man in diesen Zellen zusätzlich den PARP-abhängigen DNA-Reparaturweg, häufen sich im Erbgut der Krebszellen immer mehr Schäden an: Die Krebszellen sterben ab.

→ Das Immunsystem auf den Tumor ansetzen

Wenn **monoklonale Antikörper** an Strukturen auf der Oberfläche von Tumorzellen (Antigene) binden, löst dies eine (mehr oder weniger starke) Immunreaktion gegen die mit den Antikörpern „markierten“ Tumorzellen aus – zusätzlich zu einem möglichen zielgerichteten Effekt.

Ein Sonderfall sind sogenannte Immun-Checkpoint-Inhibitoren (z.B. Ipilimumab, Nivolumab). Die „zielgerichtete“ Wirkung dieser Antikörper besteht darin, „Bremsen“ im Immunsystem auszuschalten. Immun-Checkpoint-Inhibitoren sind also gegen natürliche Regulationsmechanismen der Immunzellen gerichtet. Deshalb werden diese Antikörper üblicherweise der Immuntherapie zugeordnet.

Über diese Form der Therapie informiert Sie der Krebsinformationsdienst im Informationsblatt **„Immuntherapie gegen Krebs“** ausführlicher.

überreicht durch:



Dieses Informationsblatt dient als Grundlage für Ihre weitere Informationssuche.

Auch der Krebsinformationsdienst (KID) beantwortet Ihre Fragen, telefonisch innerhalb Deutschlands unter der kostenfreien Rufnummer 0 800 - 420 30 40, täglich von 8 bis 20 Uhr, und per E-Mail unter krebsinformationsdienst@dkfz.de.

KID im Internet: www.krebsinformationsdienst.de oder auf Facebook unter www.facebook.com/krebsinformationsdienst.