

VIII. Behandlung von Krebs

LE 8.2 Zielgerichtete Krebstherapie

Fachwissen	Die Schülerinnen und Schüler (SuS) lernen die zielgerichtete Krebstherapie in einem Mystery exemplarisch anhand des Wirkmechanismus Signaltransduktion kennen. Im Vordergrund der Lerneinheit stehen zunächst Tyrosinkinasehemmer, die zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie (CML) mit spezifischer Erbgutveränderung (Philadelphia-Chromosom) eingesetzt werden. Die Wirkprinzipien weiterer zielgerichteter Medikamente erarbeiten die SuS mit Hilfe eines Informationstextes.
Kommunikation	Die SuS lösen das Mystery kooperativ in Kleingruppen. Dies erfordert eine zielgerichtete sprachliche Interaktion zwischen den Lernenden (Hypothesen formulieren, argumentieren, Inhalte diskutieren und präsentieren).
Bewertung	Um zu einer Lösung der Mystery-Leitaussage zu kommen, müssen die SuS die zur Verfügung stehenden Informationen zunächst bewerten, bevor sie diese ordnen und miteinander in Beziehung setzen.
Klassenstufe	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid gray; border-radius: 50%; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center;">5/6</div> <div style="border: 1px solid gray; border-radius: 50%; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center;">7/8</div> <div style="border: 1px solid gray; border-radius: 50%; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center;">9/10</div> <div style="background-color: #007bff; color: white; border-radius: 50%; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center;">Sek II</div> </div>
Lehrplanbezug	Biologie: Krebs, genetische Aspekte von Krebserkrankungen, Therapieansätze der modernen Medizin
Materialien	<p>für ein bis zwei Doppelstunden [1-2 x 90 Minuten]</p> <p>M1 – Drei Menschen - Eine Geschichte M2 – So wird ein Mystery gelöst M3 – Mysterykarten und Infokarten M4 – Zielgerichtete Krebstherapie</p> <p>Plakatpapier Klebstoff farbige Stifte</p>





Hintergrundinformationen

Fachliche Hintergrundinformationen: Zielgerichtete Krebstherapie

Die zielgerichtete Therapie (englisch: targeted therapy) greift gezielt in Abläufe von Tumorzellen ein, die für die Krebsentstehung und, bzw., oder das Fortschreiten einer Krebserkrankung wichtig sind. Es handelt sich um eine medikamentöse Therapie mit Arzneistoffen, die sich gegen spezifische Strukturen von Krebszellen richten. Zielgerichtete Therapien unterscheiden sich daher in ihrem Wirkmechanismus von den Zytostatika - den für eine Chemotherapie von Tumorerkrankungen eingesetzten Medikamenten, denn Zytostatika wirken in der Regel auf alle sich teilenden Zellen.

Ärztinnen und Ärzte setzen zielgerichtete Therapien bei der Behandlung verschiedener Krebserkrankungen ein – allein oder in Kombination mit Chemo-, Strahlen- oder Immuntherapie. Sowohl für verschiedene solide Tumoren, wie z.B. Nieren-, Darm-, Lungen- und Brustkrebs, als auch für unterschiedliche Arten von Blutkrebs stehen inzwischen zielgerichtete Wirkstoffe zur Verfügung. Als sehr wirkungsvoll haben sich beispielsweise zielgerichtete Medikamente aus der Gruppe der Tyrosinkinasehemmer erwiesen, die bei Patientinnen und Patienten eingesetzt werden, bei denen eine charakteristische Chromosomenveränderung (BCR-ABL-Translokation) nachweisbar ist.

Da die auf molekulare Strukturen abzielenden Therapien nur dann wirken, wenn die jeweilige Zielstruktur in den Krebszellen auch tatsächlich vorhanden ist bzw. der betreffende Signalweg tatsächlich aktiviert ist, werden bei der Diagnosestellung vieler Krebsarten umfangreiche molekulare Untersuchungen des Tumorgewebes vorgenommen. Anhand der Ergebnisse dieser Tests kann dann überlegt werden, ob eine zielgerichtete Therapie infrage kommt. Gibt es mehrere Möglichkeiten, muss auch abgewogen werden, welche zielgerichtete Therapie eingesetzt werden soll.

Monoklonale Antikörper und „small molecules“: Bei den zielgerichteten Arzneistoffen lassen sich grundsätzlich monoklonale Antikörper und sogenannte „small molecules“ (kleine Moleküle) unterscheiden.

Monoklonale Antikörper (Endung '-mab') sind im Labor hergestellte Eiweißmoleküle. Sie richten sich gegen einzelne Strukturen auf der Zelloberfläche, die nur auf Krebszellen vorkommen oder dort wesentlich stärker ausgebildet sind als in gesunden Zellen und die für das Wachstum und / oder die Ausbreitung von Krebszellen von großer Bedeutung sind. Ihre Wirkung gegen die Krebszellen entfalten monoklonale Antikörper – je nach Zielmolekül und Aufbau – auf unterschiedlichem Weg:

- Sie können wichtige Wachstumssignale der Krebszelle unterdrücken, indem sie sich gegen sogenannte Wachstumsfaktoren oder deren Bindungstellen (Rezeptoren) richten.
- Sie können neben einer zielgerichteten Wirkung gegen die Krebszelle (z.B. Auslösen der des programmierten Zelltodes) die Krebszelle „markieren“ und so das Immunsystem gegen diese Zellen aktivieren.
- Sie können als Transportmittel für eine zellabtötenden Substanz dienen: Der monoklonale Antikörper erkennt spezifisch die Krebszelle und hat eine wachstumshemmende oder radioaktive Substanz gebunden.

Monoklonale Antikörper sind im Gegensatz zu anderen zielgerichteten Wirkstoffen gro-



Der Reader „Grundlagen zum Thema Krebs“ beinhaltet weiterführende Informationen zur Behandlung von Krebs.



ße Moleküle. Das bedeutet für die Patienten: Monoklonale Antikörper stehen nicht als Tabletten zur Verfügung. Sie werden gespritzt oder als Infusion verabreicht.

„Small molecules“ sind so klein, dass sie in die Zelle wandern können. Zu den kleinen Molekülen zählen insbesondere Kinasehemmer. Kinaseinhibitoren hemmen Enzyme in den Krebszellen, die für die Signalweiterleitung mitverantwortlich sind (Kinasen). Werden Kinasen gehemmt, werden wichtige Signalwege in der Zelle unterbrochen. Das unterbindet verschiedene Prozesse, die für die Vermehrung und das Wachstum von Krebszellen wichtig sind. In der zielgerichteten Krebstherapie werden häufig sogenannte Tyrosinkinasehemmer eingesetzt. Tyrosinkinasehemmer hemmen Tyrosinkinase, die Bestandteil der Signalkaskaden sind, welche die Wachstumssignale von der Zellmembran bis zum Zellkern weitergeben.

Neben den häufig vertretenen Tyrosinkinasehemmern gibt es auch Hemmstoffe der Serin-Threonin-Kinasen. Serin-Threonin-Kinasen sind unter anderem Bestandteil des sogenannten BRAF-Signalweges. Ist dieser durch eine Mutation aktiviert, kann das zu einem gesteigerten Tumorwachstum führen. Hemmstoffe, die sich gegen die mutierte Serin-Threonin-Kinase BRAF richten, unterbrechen diesen Prozess. Eine andere wichtige Gruppe aus dem Bereich der Serin-Threonin-Kinasehemmer sind die mTOR-Hemmer. mTOR ist an einem Signalweg beteiligt, der unter anderem wichtig für die Zellteilung ist.

Wirkprinzipien zielgerichteter Krebstherapien: Nach dem Wirkprinzip werden folgende Substanzklassen unterschieden:

- **Signaltransduktionshemmer:** Signaltransduktionshemmer sind Wirkstoffe, die Signalwege der Zellen blockieren. Für die Blockade der Signalwege gibt es zwei Ansatzpunkte:
 - Ansatzpunkt Rezeptoren: Wirkstoffe können Rezeptoren auf unterschiedliche Weise erreichen - von „außen“ und von „innen“. Monoklonale Antikörper besetzen den Rezeptor von außen und blockieren so die Bindungsstelle für Wachstumsfaktoren. Dagegen können sogenannte „small molecules“ in das Innere der Zelle wandern. Die Wachstumsfaktoren docken dann zwar weiterhin an den Rezeptor an, aber die „kleinen Moleküle“ binden von innen an den Rezeptor und verhindern so, dass das Wachstumssignal weiter übertragen wird.
 - Ansatzpunkt Signalübertragungsketten: „Small molecules“ können im Zytoplasma der Zelle zudem Proteine beeinflussen, die an der Weitergabe von Wachstumssignalen beteiligt sind.
- **Angiogenesehemmer:** Das Tumorwachstum hängt wesentlich von einer ausreichenden Blutversorgung ab. Ein Tumor benötigt ab einer kritischen Größe Blutgefäße, um eine ausreichende Sauerstoff- und Nährstoffzufuhr für die Tumorzellen zu ermöglichen. Hierzu fördert der Tumor die Bildung eigener Gefäße (Angiogenese). Das Ziel der Angiogenesehemmung besteht darin, die Blutversorgung des Tumors zu unterbinden, indem die Neubildung von Blutgefäßen, die in den Tumor einwachsen, beeinträchtigt wird. Damit wird der Tumor nicht mehr ausreichend durchblutet und die Tumorzellen werden nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt. Das Tumorwachstum wird gehemmt. In der Gruppe der Angiogenesehemmer finden sich sowohl monoklonale Antikörper als auch Tyrosinkinasehemmer bzw. mTOR-Hemmer.
- **Gezielte Aktivierung des Immunsystems durch monoklonale Antikörper:** Wenn monoklonale Antikörper an Strukturen auf der Oberfläche von Tumorzellen binden, löst dies eine mehr oder weniger starke Immunreaktion gegen die mit dem



Antikörpern „markierten“ Tumorzellen aus. Es gibt nämlich Antikörper, deren hinterer Anteil ganz gezielt so verändert wurde, dass er Immunzellen besser „anlockt“.

- **Zielgerichteter Transport von Zellgiften zur Tumorzelle:** Monoklonale Antikörper können als „Transportmittel“ für zellschädigende (zytotoxische) Substanzen dienen. Dazu werden monoklonale Antikörper mit einem Zellgift gekoppelt. Das kann eine Substanz sein, die die Zellteilung unterbindet, in die Bildung wichtiger Eiweißmoleküle eingreift oder die radioaktiv ist. Monoklonale Antikörper dieser Art werden als Antikörper-Wirkstoff-Konjugate bezeichnet. Neben der „Transportfunktion“ haben manche auch eine zusätzlich zielgerichtete Wirkung.
- **Gezielte Beeinflussung von wichtigen zellulären Instandhaltungsprozessen:** Regulatorische Enzyme können auf unterschiedlichen Wegen beeinflusst werden. **PARP-Hemmer** sind Substanzen, die Enzyme namens Poly [ADP-ribose] polymerase (abgekürzt PARP) hemmen. Die PARP-Hemmung beeinträchtigt die Fähigkeit der Krebszellen, DNA-Schäden zu reparieren. Das führt dazu, dass Krebszellen vermehrt absterben. Auch über **Proteasom-Hemmer** ist eine gezielte Einwirkung auf regulatorische Enzyme möglich. Beim Proteasom handelt es sich um einen Enzymkomplex, der für den Abbau nicht mehr benötigter Eiweiße verantwortlich ist. In bösartigen Zellen, die im Vergleich zu gesunden Zellen häufig viel mehr Eiweißmoleküle produzieren, sind die Proteasomen besonders aktiv. Wird der Enzymkomplex durch einen Proteasom-Hemmer behindert, sammeln sich die Proteine in der Zelle an. Dies beeinflusst die Aktivierung verschiedener Signalübermittlungswege. Infolgedessen kommt es zu einer Hemmung der Zellteilung und zum programmierten Zelltod (Apoptose).

Zielgerichtete Therapien werden in der Regel gegen Strukturen entwickelt, welche nur oder zumindest vorwiegend Krebszellen aufweisen. Sie können daher ein günstigeres Nebenwirkungsprofil haben als herkömmliche Krebsmedikamente (Chemotherapeutika, Zytostatika). Die Strukturen, auf die diese Wirkstoffe zielen, kommen aber auch teilweise in gesunden Zellen und Organen vor. Deshalb können auch zielgerichtete Therapien Nebenwirkungen haben. Für viele der bisher entwickelten zielgerichteten Medikamente sind Nebenwirkungen an der Haut, am Herzen und auf den Blutdruck typisch.

Tyrosinkinasehemmer bei chronischer myeloischer Leukämie (CML)

Die chronische myeloische Leukämie (CML) ist eine seltene Blutkrebskrankung, bei der sich bestimmte weiße Blutkörperchen im Knochenmark unkontrolliert vermehren. Von dort gelangen sie in das Blut und in Organe wie Milz und Leber.

Die chronische myeloische Leukämie beginnt meist schleichend. Im Erwachsenenalter wird die Erkrankung häufig als Zufallsbefund bei einer Routineuntersuchung festgestellt. Die Patientinnen bzw. Patienten haben zu diesem Zeitpunkt in der Regel keine oder nur allgemeine Krankheitssymptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, allgemeines Unwohlsein, Appetitlosigkeit oder Oberbauchbeschwerden. Bei der Diagnose ist die Zahl der weißen Blutkörperchen im Blut typischerweise stark erhöht. Bei genauerer Untersuchung der weißen Blutzellen im sogenannten Differentialblutbild sind nicht nur reife Blutzellen, sondern auch Vorstufen der weißen Blutzellreihe zu finden, die bei Gesunden nur im Knochenmark vorkommen.

Bei fast allen Patienten mit CML lässt sich in den Leukämiezellen eine typische Erb-gutveränderung nachweisen, das sogenannte Philadelphia-Chromosom. Es entsteht



bei einer Zellteilung durch den Austausch von Chromosomenabschnitten zwischen den langen Armen von Chromosom 9 und Chromosom 22. Durch eine sogenannte reziproke Translokation wird das ABL-Gen von Chromosom 9 mit einem Fragment des BCR-Gens auf Chromosom 22 kombiniert und es entsteht ein neu kombiniertes Gen, das BCR-ABL-Fusionsgen. Dieses veränderte Chromosom wurde 1960 von Forschern in Philadelphia/USA erstmals beschrieben und nach dem Ort seiner Entdeckung benannt. Das BCR-ABL-Fusionsgen kodiert für ein normalerweise nicht im Körper vorkommendes BCR-ABL-Fusionsprotein (BCR-ABL1-Fusionsgen). Dies ist eine nicht regulierte, ständig aktive (konstitutiv aktive) Tyrosinkinase. Die veränderte Tyrosinkinase führt zu einer unkontrollierten Vermehrung der betroffenen Blutstammzelle und zu einer Vermehrung weißer Blutkörperchen und unreifer myeloischer Vorläuferzellen in Blut und Knochenmark.

Patienten, bei denen das Philadelphia-Chromosom bzw. BCR-ABL-Transkripte nachgewiesen werden können, werden in der Regel mit Wirkstoffen aus der Gruppe der sogenannten Tyrosinkinasehemmer (Tyrosinkinaseinhibitoren, TKI), wie z.B. Imatinib, behandelt. Dies sind sehr wirksame, zielgerichtete Medikamente in Tablettenform. Diese Tyrosinkinasehemmer setzen die Aktivität der BCR-ABL-Tyrosinkinase außer Kraft, indem sie die Übertragung von Energie auf die Kinase blockieren: Da TKI mit dem körpereigenen Energieträger Adenosintriphosphat (ATP) um die Bindungsstelle der BCR-ABL-Kinasedomäne konkurrieren, verhindern sie die Phosphorylierung der nachfolgenden Substrate. Die ungebremste Vermehrung der Leukämiezellen wird dadurch gestoppt. Ziel der Behandlung ist es, die Erkrankung möglichst rasch und umfassend zurückzudrängen. Bei gutem Ansprechen haben Patientinnen und Patienten eine weitgehend normale Lebenserwartung. Das liegt unter anderem an einer Besonderheit: Im Gegensatz zu Krebserkrankungen, bei denen BCR-ABL-Fusionsgene auftreten, spricht die CML häufig sehr lange auf die TKI-Behandlung an und Resistenzen treten kaum auf.

Methodische Hintergrundinformationen: Mystery-Methode

Bei der Mystery-Methode handelt es sich um eine problemorientierte Lernmethode, welche das vernetzte Denken bei den SuS fördern soll. „Die Bezeichnung ‚mystery‘ verweist auf die zentrale Idee: Es geht darum, wie bei einem Kriminalfall ein Rätsel zu lösen, Zusammenhänge zwischen ungeordneten und unstrukturierten Informationen aufzuspüren, Schlussfolgerungen zu ziehen und dadurch eine knifflige Frage zu beantworten“ (Freitag-Hild/Strobel 2019, S. 8).

Das Zentrum eines Mysterys bildet eine problemorientierte Leitfrage bzw. eine Leitaussage. Zu dieser Leitfrage stellen die SuS zunächst Hypothesen auf. In der sich anschließenden Gruppenarbeitsphase erhalten die SuS maximal 30 Mysterykarten, welche relevante Informationen zur Lösungsfindung beinhalten. Die SuS sichten zunächst die Mysterykarten und ordnen diese dann so an, dass die Leitfrage beantwortet werden kann. Nach einer methodischen Einführung in die Mystery-Methode ist folgendes Vorgehen zu empfehlen (vgl. éducation21 2014, Meyer/Ziepprecht 2019):

1. **Informationen gewichten:** Mysterykarten, die überflüssig erscheinen, werden zunächst beiseite gelegt.
2. **Informationen ordnen und strukturieren:** Die Mysterykarten werden nach Teilthemen gruppiert und anschließend in eine logische Ordnungsstruktur gebracht.

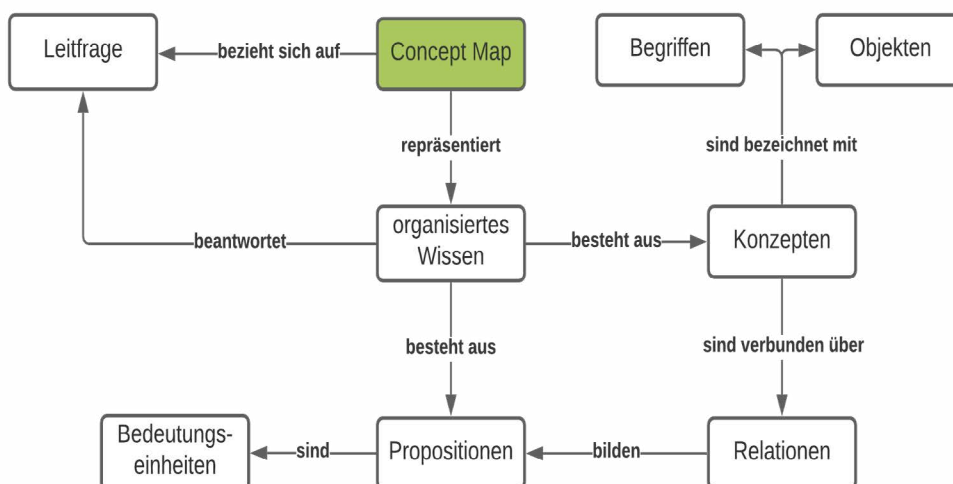


Mysterykarten können kurze Texte, Grafiken oder auch Bilder beinhalten.



- Die Leitfrage wird an einer passenden Stelle in die Ordnungsstruktur integriert.
3. **Informationen miteinander in Beziehung setzen:** Zwischen den Mysterykarten werden Verbindungen hergestellt, die über (beschriftete) Pfeile dargestellt sind. Das Ergebnis ist eine Concept Map. Diese wird so lange angepasst, bis alle Gruppenmitglieder mit dem Ergebnis einverstanden sind. Abschließend wird geprüft, ob die zu Beginn als überflüssig bewerteten Informationen in die Concept Map integriert werden können.
 4. **Lösung formulieren:** Die Lösung der Leitfrage wird von den SuS formuliert und mithilfe der Concept Map begründet.
 5. **Ergebnispräsentation und -diskussion:** Die Gruppen stellen ihre Lösungen vor und gehen anhand der erstellten Concept Map auch auf die Zusammenhänge ein. Im Anschluss an die Präsentation werden Fragen der Mitschülerinnen und Mitschüler beantwortet.
 6. **Reflexion des Problemlösungsprozesses:** Die SuS reflektieren ihren Problemlösungsprozess. Folgende Fragen können die Reflexionsphase leiten: *„Wie sind wir vorgegangen? (in der Gruppe / Umgang mit der Informationsvielfalt / Entdecken von Zusammenhängen / Umgang mit Problemen und Schwierigkeiten) Wie haben wir die Fallstruktur analysiert? (Vorwissen / Vermutungen / Hypothesen / Ursachen und Folgen / Perspektiven) [...] Welche Lerneffekte wurden ermöglicht und welche allgemeinen Problemlösungsstrategien geübt? (transferierbare Lerneffekte / Umgang mit Unsicherheit / Anwendung im Alltag oder anderen Fächern / Grundregeln für das Lösen von Mysteries / Umgang mit Informationsvielfalt)“* (éducation21 2014 , S. 3).

Während des Lösungsprozesses erstellen die SuS eine Wissenslandkarte in Form einer Concept Map. Mit Concept Maps lässt sich nicht nur der Gesamtzusammenhang eines Themas übersichtlich darstellen, sondern auch die Bezüge zwischen den Teilaspekten des Themas. Concept Maps sind auf eine Leitfrage bezogen und setzen sich aus Konzepten und Relationen zusammen. Konzepte beinhalten häufig Begriffe oder Objekte. Relationen können Verben, Adjektive oder Konjunktionen sein. Sie werden über Verbindungen (Pfeile oder Linien) visualisiert (vgl. Belling o.J.). „Die Verbindung von zwei Konzepten und einer Relation stellt eine so genannte Proposition dar. Propositionen entsprechen Sinneinheiten, die sich auf ihren Wahrheitsgehalt hin überprüfen lassen.“ (Fürstenau 2011, S. 46).





Quellen

Belling, D. (o.J.): Concept Maps im Geographieunterricht? Verfügbar unter <https://www.friedrich-verlag.de/geographie/methodik-didaktik/concept-maps-im-geographieunterricht/> (letzter Zugriff: 03.02.2021)

éducation21 (2014): Leitfaden Mystery - Didaktische Überlegungen und Einsatz im Unterricht. Verfügbar unter https://www.education21.ch/sites/default/files/uploads/pdf-d/schule/unterrichtsmedien/Leitfaden%20Mystery_D.pdf (letzter Zugriff: 29.01.2021)

Freitag-Hild, B. & K. Strobel (2019): Die Mystery-Methode: globale Zusammenhänge problemorientiert und kooperativ erarbeiten. Unterricht Englisch, 159, S. 8-11.

Fürstenau, B. (2011): Concept Maps im Lehr-Lern-Kontext. Verfügbar unter <https://www.die-bonn.de/zeitschrift/12011/lehr-lernforschung-01.pdf> (letzter Zugriff: 03.02.2021)

Krebsinformationsdienst (2019): Zielgerichtete Krebstherapie: Das Tumorstadium punktgenau hemmen. Verfügbar unter <https://www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/gezielte-krebstherapie.php> (letzter Zugriff: 14.01.2021).

Krebsinformationsdienst (2020): Leukämie bei Erwachsenen: Einteilung. Verfügbar unter <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/leukaemien/einteilung.php> (letzter Zugriff: 21.04.2021).

Krebsinformationsdienst (2020): Leukämie bei Erwachsenen: Symptome. Verfügbar unter <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/leukaemien/symptome.php> (letzter Zugriff: 21.04.2021).

Krebsinformationsdienst (2020): Leukämie bei Erwachsenen: Diagnostik. Verfügbar unter <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/leukaemien/diagnostik.php> (letzter Zugriff: 21.04.2021).

Krebsinformationsdienst (2020): Leukämie bei Erwachsenen: Behandlung. Verfügbar unter <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/leukaemien/behandlung/index.php> (letzter Zugriff: 21.04.2021).

Meyer, M. & K. Ziepprecht (2019): Mit Rätseln in der Biologie lernen - Mysteries enträtseln und selber erstellen. Unterricht Biologie, 450, S. 2-5.

Tergan, S.-O. (2005): Concept Maps & E-Learning. Verfügbar unter https://www.e-teaching.org/didaktik/gestaltung/visualisierung/abstrakt/Concept_Maps.pdf (letzter Zugriff: 29.01.2021).

Weller, D. (2016): Methodenblatt Concept Map. Verfügbar unter https://www.politikbuch.org/lib/exe/fetch.php?media=material:2016:2017-03-09_howto_conceptmap-web.pdf (letzter Zugriff: 29.01.2021).



Lehrerinformation – Möglicher Unterrichtsablauf

Vorbereitung

Die Durchführung eines Mysterys erfordert vorab folgende Vorarbeiten:

- 1. Mysterykarten vorbereiten:** Kopieren Sie die Mysterykarten entsprechend der vorgesehenen Gruppenzahl. Schneiden Sie die Karten aus. Nach dem Mischen der Mysterykarten legen Sie diese für jede Gruppe in einen Umschlag. Befestigen Sie die Karte mit der Leitaussage mit einer Büroklammer auf der Vorderseite des Briefumschlags.
- 2. Arbeitsmaterialien bereitstellen:** Zu diesen gehören, neben den Arbeitsblättern und den Briefumschlägen mit den Mysterykarten, die Infokarten, Plakatpapier (mindestens A3), Stifte und Klebstoff. Alternativ können Sie die SuS im Vorfeld über die mitzubringenden Materialien informieren.
- 3. Gruppen einteilen:** Teilen Sie die SuS in Gruppen von drei bis vier Personen ein.

Einstieg

Führen Sie Ihre SuS in die Mysterymethode ein, sofern diese noch nicht bekannt ist. Erläutern Sie die Vorgehensweise mit Hilfe der Materialien **M1** (Drei Menschen – Eine Geschichte) und **M2** (So wird ein Mystery gelöst).

Hauptteil

Teilen Sie die Briefumschläge sowie die erforderlichen Arbeitsmaterialien an die SuS aus. Die SuS lösen das Mystery in Gruppenarbeit. Nach Beendigung der Arbeitsphase stellen die Gruppen ihr Ergebnis vor. Hierbei gehen sie auch auf die Zusammenhänge ein, die sie zur Lösung gebracht haben und beantworten Fragen von Mitschülerinnen und Mitschülern.

Den Abschluss des Mysterys bildet die metakognitive Reflexionsphase. In einer gemeinsamen Diskussion setzen sich die SuS mit dem Problemlösungsprozess der Gruppenarbeitsphase auseinander. Für die metakognitive Reflexion bieten sich unter anderem folgende Fragen an:

- **Welche Vorgehensweise hat die Gruppe gewählt?** Hier können verschiedene Aspekte betrachtet und verglichen werden, z.B. die Arbeit in der Gruppe, der Umgang mit der Informationsvielfalt oder die Lösung von Schwierigkeiten.
- **Welche Lerneffekte wurden durch das Mystery ermöglicht?** In diesem Zusammenhang betrachten die SuS ihre Lerneffekte in Bezug auf das Fachwissen, den Umgang mit Informationsvielfalt und Unsicherheiten oder aber die Anwendungsmöglichkeiten im Alltag (vgl. *éducation* 2014).

Nachdem die SuS den Tyrosinkinasehemmer Imatinib als erstes zielgerichtetes Medikament zur Krebsbehandlung kennengelernt haben, setzen sie sich im Folgenden mit unterschiedlichen Wirkprinzipien zielgerichteter Krebsmedikamente auseinander. Verteilen Sie hierzu **M4** (Zielgerichtete Krebstherapie), welches ein Arbeitsblatt sowie den Informationstext „Zielgerichtete Krebstherapie: Das Tumorwachstum punktgenau



hemmen“ umfasst. Die SuS bearbeiten die Arbeitsaufträge in Einzel- oder Partnerarbeit. Das Material M4 kann alternativ auch als Hausaufgabe bearbeitet werden.

Abschluss

Besprechen Sie die Ergebnisse der SuS von M4 im Unterrichtsgespräch. Ergänzend bietet sich die weiterführende Betrachtung monoklonaler Antikörper in der Krebsmedizin an.



M1 Drei Menschen - Eine Geschichte

Arbeitsauftrag



1. Lesen Sie sich die Informationen zu den drei Protagonisten durch.
2. Stellen Sie Vermutungen auf, welcher Zusammenhang zwischen den drei Personen besteht. Berücksichtigen Sie bei Ihren Betrachtungen folgende Aussage: „Weil Herrn Nowell ein Fehler unterlief, nimmt Frau N. gerade zwei Tabletten“.
3. Diskutieren Sie die Vermutungen in Ihrer Gruppe. Einigen Sie sich auf eine Hypothese und halten Sie diese schriftlich fest.
4. Lösen Sie das Mystery und überprüfen Sie Ihre Hypothese.



Peter Carey Nowell (1928 - 2016) war der erste Direktor des heutigen Abramson Cancer Center an der University of Pennsylvania. Nach seinem Studium der Biochemie und der Medizin setzte er seine wissenschaftliche Karriere am U.S. Naval Radiological Defense Laboratory in San Francisco fort, bevor er an die University of Pennsylvania zurückkehrte.

Nowell erhielt für seine Arbeiten zur Krebsforschung nationale und internationale Preise, darunter den Albert Lasker Medical Research Award, eine der höchsten Auszeichnungen für biomedizinische Forschung in den USA.

Brian Druker, Jahrgang 1955, ist Direktor des Knight Cancer Institute der Oregon Health & Science University in Portland, USA. Nach seinem Medizinstudium an der Universität von Kalifornien in San Diego setzte er seinen wissenschaftlichen Werdegang unter anderem am Dana Faber Cancer Institute und an der Harvard Medical School fort.

Für seine Arbeiten zur Behandlung von Krebs erhielt er zahlreiche Auszeichnungen, darunter auch den Meyenburg-Preis für Krebsforschung, der ihm im Jahr 2009 im Deutschen Krebsforschungszentrum verliehen wurde.



Frau N., Jahrgang 1978, ist medizinisch-technische Laborassistentin in einer Forschungseinrichtung. Vor zwei Jahren fühlte sich Frau N. zunehmend müde und energielos. Nach einer auffälligen Blutuntersuchung bei ihrem Hausarzt folgten weitere Untersuchungen. Bei Frau N. wurde eine schwerwiegende Erkrankung festgestellt. Die Behandlung erfolgt mit Tabletten, die Frau N. einmal täglich einnimmt. Seit der Medikamenteneinnahme haben sich die Symptome gebessert. Nebenwirkungen sind bisher nur in Form einer Gewichtszunahme aufgetreten.



M2 So wird ein Mystery gelöst

Wer löst nicht gerne Rätsel? In unserem alltäglichen Leben finden wir sie als Kreuzworträtsel oder Sudokus in Zeitschriften oder als Quizshows im Fernsehen. Manchmal tauchen Rätsel auch im Unterricht auf, zum Beispiel in Form eines Mysterys.

Ziel eines Mysterys ist es, eine rätselhafte Aussage oder eine obskure Frage zu erklären bzw. zu beantworten. Des Rätsels Lösung ergibt sich aus Mysterykarten, die zu einem sinnvollen Lösungsweg arrangiert werden müssen.

Ein Mystery lösen? So geht man vor:

1. Legen Sie die Karte mit der Leitaussage auf das Plakat.
2. Ein Gruppenmitglied nimmt sich eine Mysterykarte und liest diese vor. Besprechen Sie in der Gruppe den Inhalt der Karte. Wiederholen Sie diese Vorgehensweise, bis der Umschlag leer ist.
3. Ordnen Sie die Karten thematisch an. Karten, die Ihrer Meinung nach für die Beantwortung der Leitaussage nicht hilfreich, legen Sie zunächst auf die Seite.
4. Überlegen Sie gemeinsam, in welchem Zusammenhang die Karten stehen und ordnen Sie diese sinnvoll auf dem Plakat an. Binden Sie die Leitaussage an geeigneter Stelle in ihr Strukturbild ein.
5. Betrachten Sie noch einmal die aussortierten Karten. Prüfen Sie, ob diese in das Legebild integriert werden können.
6. Stellen Sie zwischen den Mysterykarten Verbindungen her, indem Sie an geeigneter Stelle Pfeile einfügen. Beschriften Sie die Pfeile bei Bedarf mit Verben, Adjektiven oder Konjunktionen. Die Gesamtheit aus Leitaussage, Mysterykarten und (beschrifteten) Pfeilen bildet eine sogenannte Concept Map.
7. Passen Sie Ihre Concept Map so lange an, bis alle Gruppenmitglieder mit dem Ergebnis einverstanden sind. Formulieren Sie gemeinsam die Lösung des Mysterys.
8. Präsentieren Sie Ihre Mystery-Lösung: Stellen Sie Ihren Mitschülerinnen und Mitschülern Ihre Lösung vor und gehen Sie auch auf die Zusammenhänge in Ihrer Concept Map ein.



Mit **Concept Maps** können Begriffe und ihre Zusammenhänge in einer Netzstruktur visualisiert werden.

Tipp 1


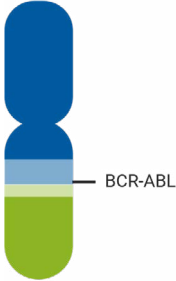
Bei Unklarheiten können Sie die Informationskarten einsetzen.

Tipp 2

Viele weiterführende Informationen zur Krankheit Krebs finden Sie unter www.krebsinformationsdienst.de.



M3 Mysterykarten und Infokarten

<p>Leitaussage: Weil Herrn Nowell ein Fehler unterlief, nimmt Frau N. gerade zwei Tabletten.</p>	<p>Bei CML-Patienten mit Philadelphia-Chromosom stehen zur Behandlung zielgerichtete Medikamente aus der Gruppe der sogenannten Tyrosinkinasehemmer (TKI) zur Verfügung.</p>	<p>Es lieferte den ersten Beweis dafür, dass Krebs eine genetische Erkrankung ist und setzte eine Kette von Forschungen in Gang, die eine neue Ära der Krebsbehandlung einleitete.</p>
<p>Vor zwei Jahren fühlte sich Frau N. zunehmend müde und energielos. Sie suchte daraufhin ihren Hausarzt auf. Nach Schilderung der Symptome erfolgte eine Blutuntersuchung.</p>	<p>Die veränderte, ständig aktive Tyrosinkinase führt zu einer unkontrollierten Vermehrung der betroffenen Blutstammzellen und zu einer Vermehrung weißer Blutkörperchen und unreifer myeloischer Vorläuferzellen in Blut und Knochenmark.</p>	
<p>Die Medikamente ermöglichen Patientinnen und Patienten die Perspektive einer behandlungsfreien Remission und einer sogenannten funktionellen Heilung: Diese ist definiert durch eine vergleichbare Lebenserwartung wie bei Personen der Normalbevölkerung.</p>	<p>Der Krebsforscher erkannte, dass die BCR-ABL-Tyrosinkinase in der Zelle entscheidend zur Entstehung der CML beiträgt.</p>	<p>Um den CML-Verdacht zu bestätigen, erfolgte eine Knochenmarkuntersuchung. Im Rahmen der zytogenetischen Untersuchung wurde das Philadelphia-Chromosom nachgewiesen.</p>
<p>Frau N. nimmt gerade zwei Tabletten.</p>	 <p>Philadelphia-Chromosom</p>	<p>Der Forscher entnahm Leukämiepatienten Zellen und ließ sie auf kleinen Platten wachsen. Dann spülte er die Zellen mit Wasser – anstatt wie vorgesehen mit einer speziellen Lösung. Durch das Wasser dehnten sich die Chromosomen aus und wurden unter dem Mikroskop gut sichtbar.</p>

Created with BioRender



Tyrosinkinasehemmer stehen als Tabletten oder Kapseln zur Verfügung. Das bedeutet, Patientinnen und Patienten können ihr Arzneimittel eigenverantwortlich einnehmen.

Nach dem Erfolg von Imatinib haben Forscher ähnliche Tyrosinkinasehemmer mit verbesserter Wirksamkeit entwickelt. Fachleute bezeichnen diese Wirkstoffe als „Tyrosinkinasehemmer der zweiten Generation“.

Ab Mitte der 1950er Jahre begann der Krebsforscher als Mitarbeiter der Pathologieabteilung der University of Pennsylvania School of Medicine mit der Untersuchung von menschlichen leukämischen Zellen.

Die Tyrosinkinasehemmer konkurrieren mit dem körpereigenen Energieträger Adenosintriphosphat (ATP) um die Bindungsstelle der BCR-ABL-Kinasedomäne und verhindern so die Phosphorylierung der nachfolgenden Substrate.

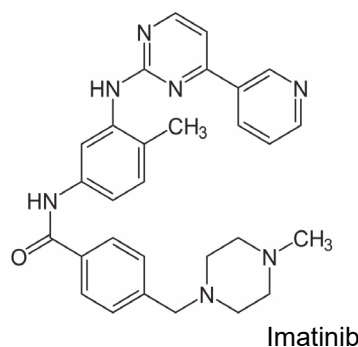
Die ungebremste Vermehrung der Leukämiezellen wird gestoppt.

Diese Entdeckung führte zur Entwicklung des Medikaments Imatinib, einem Tyrosinkinasehemmer.

Das Differentialblutbild zeigte eine starke Erhöhung der weißen Blutkörperchen (Leukozytose). Außerdem wurden Vorstufen der weißen Blutzellreihe gefunden.

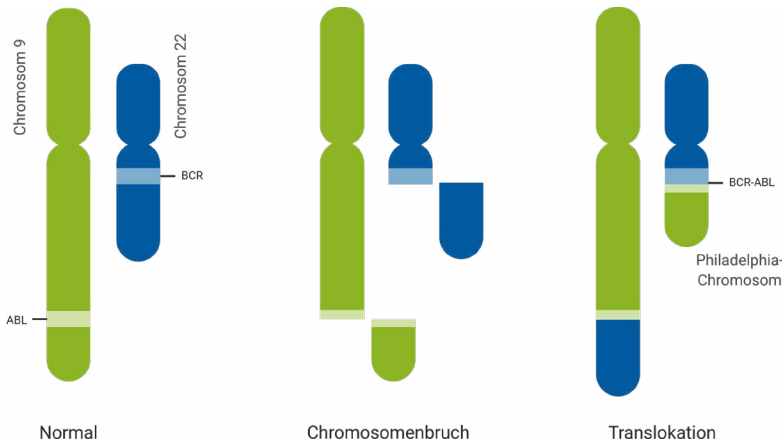


Das BCR-ABL-Fusionsgen kodiert für ein normalerweise nicht im Körper vorkommendes BCR-ABL-Fusionsprotein. Dies ist eine nicht regulierte, ständig aktive (konstitutiv aktive) Tyrosinkinase.





Philadelphia-Chromosom



Das **Philadelphia-Chromosom** entsteht bei einer Zellteilung durch den Austausch von Chromosomenabschnitten zwischen den langen Armen von Chromosom 9 und Chromosom 22. Durch reziproke Translokation wird das ABL-Gen von Chromosom 9 mit einem Fragment des BCR-Gens auf Chromosom 22 kombiniert und es entsteht ein neu kombiniertes Gen, das BCR-ABL-Fusionsgen.

Created with BioRender

Chronisch myeloische Leukämie (CML)

Die **chronische myeloische Leukämie (CML)** beruht auf einer Genveränderung in einer myeloischen Vorläuferzelle: Bei fast allen Patientinnen oder Patienten lässt sich in den Leukämiezellen ein verkürztes Chromosom 22 nachweisen, das sogenannte Philadelphia-Chromosom. Aufgrund dieser Veränderung wird ein Eiweiß produziert, das das Wachstums und die Teilung der Granulozyten im Knochenmark anregt. Im Blut und Knochenmark der Patienten finden sich daher sehr viele dieser weißen Blutkörperchen in allen Reifungsstufen. Gleichzeitig wird die normale Blutbildung mehr und mehr verdrängt.

Symptome: Eine chronische myeloische Leukämie entwickelt sich langsam, oft über Jahre hinweg: Viele Betroffene haben zum Zeitpunkt ihrer Diagnose keine oder keine eindeutigen Beschwerden.

Diagnose: Ärztinnen oder Ärzte stellen die Diagnose CML anhand von auffälligen Veränderungen im Blut und Knochenmark.

Behandlung: Wichtigster Therapiebaustein ist eine dauerhafte zielgerichtete Therapie mit sogenannten Tyrosinkinasehemmern. In bestimmten Situationen kann auch eine Blutstammzelltransplantation mit fremden Stammzellen (allogene Transplantation) in Betracht kommen.

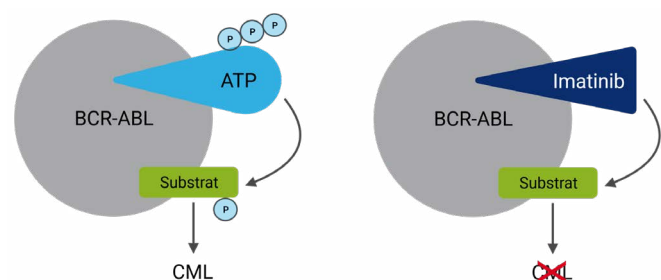
Tyrosinkinasehemmer (TKI)

Haben Patientinnen oder Patienten mit einer chronischen myeloischen Leukämie (CML) das sogenannte Philadelphia-Chromosom oder lassen sich BCR-ABL-Transkripte nachweisen, stehen ihnen zielgerichtete Medikamente aus der Gruppe der sogenannten **Tyrosinkinasehemmer (TKI)** zur Verfügung.

Tyrosinkinasehemmer greifen die Erkrankung dort an, wo sie entsteht. Im Fall der CML führt das Philadelphia-Chromosom bei den Betroffenen zur Bildung eines fehlerhaften Eiweißes, das eine unkontrollierte Teilung der Leukämiezellen bedingt. Tyrosinkinasehemmer hemmen dieses Eiweißes und blockieren damit die permanente Zellteilung.

Tyrosinkinasehemmer stehen als Tabletten oder Kapseln zur Verfügung. Das bedeutet, Patienten können ihr Arzneimittel eigenverantwortlich einnehmen.

Tyrosinkinasehemmer Imatinib

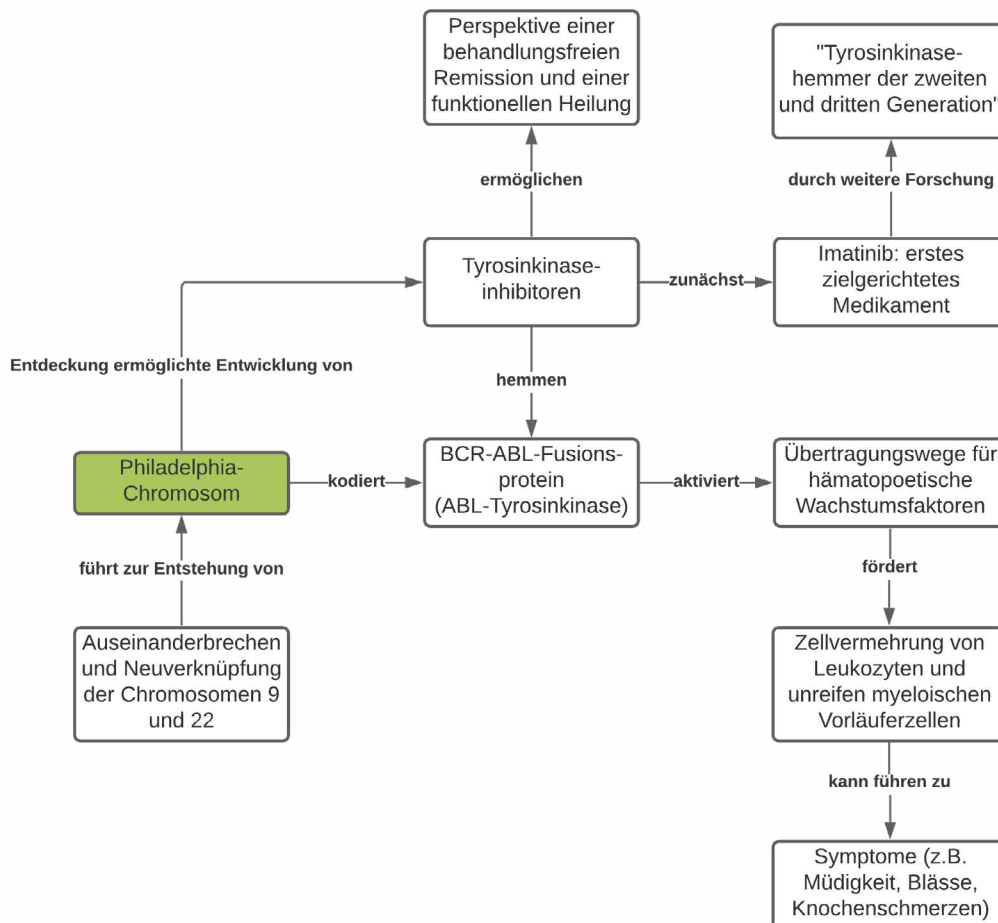


Created with BioRender



Lösungsvorschlag zum Mystery

Die Concept Map zum Mystery



Lösungsvorschlag
für die Mystery-
karten



Hinweis: Der Lösungsvorschlag zu den Mysterykarten kann auch auf der [Projekthomepage](#) (Unterrichtsmaterialien > Themenfeld 2: Entstehung und Behandlung von Krebs > Behandlung von Krebs) heruntergeladen werden.

Was die drei Protagonisten verbindet

Die drei Protagonisten sind über die chronische myeloische Leukämie (CML) mit Philadelphia-Chromosom miteinander verbunden.

Der US-amerikanische Krebsforscher Peter C. Nowell erforschte in den 1950er Jahren die Ursache von CML. Bei einem Versuch unterlief ihm ein Fehler. Er entnahm Krebspatienten Leukämiezellen und ließ sie auf kleinen Platten wachsen. Dann spülte er die Zellen mit Wasser – anstatt wie vorgesehen mit einer speziellen Lösung. Durch das Wasser dehnten sich die Chromosomen aus und wurden unter dem Mikroskop gut sichtbar. „Ich wusste zwar nichts von Chromosomen, aber es wäre doch schade gewesen, das wegzuwerfen“, sagte Nowell später gegenüber der örtlichen Zeitung. Nowell erkannte, dass die Tumorzellen von sieben CML-Patienten allesamt ein ungewöhnlich kleines Chromosom aufwiesen, später Philadelphia-Chromosom genannt. Später wurde erkannt, dass sich das Philadelphia-Chromosom bildet, wenn bei der Zellteilung



ein Fehler passiert: Während sich die Zelle teilt, erhält Chromosom 9 fälschlicherweise ein Stück von Chromosom 22 und umgekehrt. Durch diese Umlagerung – die Genetiker sprechen von einer Translokation – geraten auf Chromosom 22 zwei Gene in unmittelbare Nachbarschaft, die normalerweise nur getrennt voneinander vorkommen. Zusammen bilden sie ein so genanntes Fusionsgen, das BCR-ABL-Gen, auch BCR-ABL1-Gen genannt.

Der Leukämiespezialist Brian Druker erkannte in diesem Enzymdefekt eine Achillesferse der Krebszellen. Er entwickelte den Wirkstoff Imatinib, der die BCR-ABL-Tyrosinkinase gezielt blockiert und damit den Motor für die unkontrollierte Zellteilung ausschaltet. Im Jahr 1998 testete Druker den neuen Wirkstoff zum ersten Mal in klinischen Studien gegen die CML. Die Ergebnisse waren so überzeugend, dass das Medikament bereits nach dreieinhalb Jahren zugelassen wurde. Druker ebnete mit seinen Arbeiten den Weg für die sogenannten zielgerichteten Krebstherapien.

Frau N. ist an CML erkrankt. Es wurde das Philadelphia-Chromosom in den Leukämiezellen nachgewiesen. Frau N. wird mit einem Tyrosinkinasehemmer behandelt und nimmt gerade zwei Tabletten ein.

Quellen

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) (2009): Meyenburg-Preis 2009 für das erste zielgerichtete Krebsmedikament. Verfügbar unter https://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2009/dkfz_pm_09_46.php (letzter Zugriff: 21.04.2021).

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) (2018): „Wir stochern nicht mehr im Dunkeln!“ Verfügbar unter https://www.dkfz.de/de/presse/veroeffentlichungen/einblick/einblick-archiv/01_2018/4_Kinaseinhibitoren.html?m=1591086477& (letzter Zugriff: 21.04.2021).

Krebsinformationsdienst (2019): Zielgerichtete Krebstherapie: Das Tumorstadium punktgenau hemmen. Verfügbar unter <https://www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/gezielte-krebstherapie.php> (letzter Zugriff: 21.04.2021).

Krebsinformationsdienst (2020): Leukämie bei Erwachsenen: Einteilung. Verfügbar unter <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/leukaemien/einteilung.php> (letzter Zugriff: 21.04.2021).

Krebsinformationsdienst (2020): Leukämie bei Erwachsenen: Symptome. Verfügbar unter <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/leukaemien/symptome.php> (letzter Zugriff: 21.04.2021).

Krebsinformationsdienst (2020): Leukämie bei Erwachsenen: Diagnostik. Verfügbar unter <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/leukaemien/diagnostik.php> (letzter Zugriff: 21.04.2021).

Krebsinformationsdienst (2020): Leukämie bei Erwachsenen: Behandlung. Verfügbar unter <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/leukaemien/behandlung/index.php> (letzter Zugriff: 21.04.2021).

Krebsinformationsdienst (2020): Zielgerichtete Krebstherapien: Wie funktionieren sie? Verfügbar unter <https://www.krebsinformationsdienst.de/service/iblatt/iblatt-zielgerichtete-krebstherapien.pdf> (letzter Zugriff: 21.04.2021).



M4 Zielgerichtete Krebstherapie

Bei kaum einer Krebserkrankung ist der molekulare Auslöser so gut verstanden wie bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML), einem Blutkrebs, an dem vor allem Erwachsene erkranken. Eine spezifische Umlagerung im Erbgut der weißen Blutkörperchen führt zu einem Enzym mit abnormen Eigenschaften, der BCR-ABL-Tyrosinkinase. Diese Kinase ist ständig aktiv und treibt so die Teilungsaktivität der Zelle an. Der Leukämiespezialist Brian Druker erkannte in diesem Enzymdefekt eine Achillesferse der Krebszellen. Er entwickelte den Wirkstoff Imatinib, der die BCR-ABL-Tyrosinkinase gezielt blockiert und damit den Motor für die unkontrollierte Zellteilung ausschaltet. Im Jahr 1998 testete Druker den neuen Wirkstoff zum ersten Mal in klinischen Studien gegen die CML. Die Ergebnisse waren so überzeugend, dass das Medikament bereits nach dreieinhalb Jahren zugelassen wurde.

Druker ebnete mit seinen Arbeiten den Weg für die sogenannten zielgerichteten Krebstherapien: So werden Medikamente bezeichnet, die sich gegen Schlüsselmoleküle der Tumorzellen richten. Solche Wirkstoffe haben bereits bei einigen Krebserkrankungen Eingang in die Standardtherapie gefunden.

Arbeitsauftrag



1. Lesen Sie den Informationstext „Zielgerichtete Krebstherapie: Das Tumorstadium punktgenau hemmen“.
2. Erstellen Sie eine Tabelle, welche relevante Informationen des Textes beinhaltet. Gliedern Sie die Tabelle nach den Wirkprinzipien zielgerichteter Therapien.
3. Zielgerichtete Medikamente wirken spezifischer auf die Krebszellen als zum Beispiel viele Arzneimittel zur Chemotherapie. Warum können diese Medikamente dennoch Nebenwirkungen haben?
4. *Zusatz:* Informieren Sie sich über die Herstellung, Bedeutung und Probleme monoklonaler Antikörper in der Krebsmedizin.

Notizen:

.....

.....

.....

.....

.....

Monoklonale
Antikörper





Zielgerichtete Krebstherapie

Das Tumorwachstum punktgenau hemmen

Die zielgerichtete Therapie (englisch: targeted therapy) greift gezielt in Abläufe von Tumorzellen ein, die für die Krebsentstehung und / oder das Fortschreiten einer Krebserkrankung wichtig sind. Es handelt sich um eine medikamentöse Therapie mit Arzneistoffen, die sich gegen spezifische Strukturen (häufig Eiweiße) von Zielzellen richten. Bei vielen Tumorarten sind gezielte Krebstherapien schon fester Bestandteil der Behandlung von Patientinnen und Patienten. Weitere Ansätze sind in der Phase der Grundlagenforschung oder werden in klinischen Studien untersucht.

Wirkmechanismen

Folgende Wirkmechanismen liegen den derzeit etablierten zielgerichteten Therapien zugrunde:

- Hemmung von Informationswegen in der Zelle, die für Wachstumssignale verantwortlich sind (Signaltransduktion),
- Hemmung der Neubildung von Blutgefäßen, die den Tumor versorgen (Angiogenesehemmung),
- gezielte Aktivierung des Immunsystems,
- zielgerichteter Transport von Zellgiften zur Tumorzelle,
- gezielte Beeinflussung von wichtigen zellulären Instandhaltungsprozessen durch PARP- bzw. Proteasom-Hemmer.

Signaltransduktionshemmer

Abläufe wie Zellwachstum und Zellteilung werden über Signalwege innerhalb der Zelle geregelt. Dafür werden Wachstumssignale vom Rezeptor ausgehend über verschiedene biochemische Reaktionswege (Signalübertragungsketten, Pathways) an die Regulatoren der Genexpression im Zellkern weitergeleitet. Verschiedenste Enzyme und andere Botenstoffe sind an diesen aufeinander folgenden Prozessen (Signalkaskaden) beteiligt. In Krebszellen kann die Signalübertragung an verschiedenen Stellen verändert sein. Diese Stellen sind mögliche Angriffsziele der Krebsmedikamente.

- **Rezeptoren auf der Zelloberfläche blockieren:** Monoklonale Antikörper sind große Eiweißmoleküle, die passgenau an bestimmte Strukturen binden. Sie können zum Beispiel Rezeptoren auf der Zelloberfläche besetzen und so die Bindung von Wachstumsfaktoren verhindern. Die Zellen erhalten kein Signal mehr zur Teilung. Ein Beispiel ist Cetuximab. Das Medikament blockiert den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR, englisch: epidermal growth factor receptor). Cetuximab kann bei fortgeschrittenem Dickdarmkrebs sowie bestimmten Kopf-Hals-Tumoren zur Anwendung kommen.
- **Rezeptoren im Zellinneren blockieren:** Viele Rezeptoren sitzen in der Zellmembran und ragen



sowohl in die Umgebung der Zelle als auch ins Zellplasma. So können sie das Signal von außen nach innen in die Zelle weiterleiten. Ein typisches Beispiel ist eine sogenannte Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK), die außerhalb der Zelle eine Bindestelle für einen Wachstumsfaktor hat und im Zellinneren eine sogenannte Kinase-Domäne. Eine Kinase ist ein Enzym, das bestimmte chemische Gruppen an seine Zielstrukturen anhängt. Dies stößt eine Signalkaskade in der Zelle an. Die Funktion einer RTK kann sowohl durch einen entsprechenden Antikörper gegen die Bindestelle als auch durch Hemmer der Enzymaktivität im Zellinneren gehemmt werden. Ein Beispiel für einen EGFR-Tyrosinkinasehemmer ist das Medikament Gefitinib. Es blockiert die Weiterleitung von Wachstumssignalen in der Krebszelle durch Hemmung des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR). Gefitinib können Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkrebs erhalten.

- **Signalübertragungsketten stören:** Die schrittweise Weiterleitung der Signale im Zytoplasma funktioniert ebenfalls weitgehend über Kinasen. Diese können von Kinasehemmern blockiert werden. Das häufigste Angriffsziel sind Tyrosinkinasen, Beispiel für einen Hemmstoff ist Bosutinib, den manche Patientinnen und Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie bekommen.

Angiogenesehemmer

Wachsende Tumoren benötigen wie andere Gewebe eine Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen über Blutgefäße. Tumorzellen können selbst die Bildung neuer Blutgefäße anregen, die sogenannte Angiogenese. Dafür bilden sie zum Beispiel Botenstoffe wie den „vaskulären Endothelwachstumsfaktor“, abgekürzt VEGF (englisch: vascular endothelial growth factor).

Es gibt Medikamente, die eine Neubildung von Blutgefäßen stören und so verhindern, dass der Tumor weiterwächst. Man bezeichnet sie als Angiogenesehemmer. Auch unter diesen Medikamenten gibt es Antikörper und Kinasehemmer. Ein Beispiel ist der Antikörper Bevacizumab, den Patientinnen bzw. Patienten mit Brust- oder Darmkrebs erhalten können. Durch die Bindung an VEGF verhindert Bevacizumab, dass VEGF an den Rezeptor auf der Oberfläche von Blutgefäßzellen andocken und so seine

Wirkung entfalten kann. Sunitinib ist ein Beispiel für einen Kinasehemmer, der die Signalweiterleitung vom VEGF-Rezeptor blockiert. Durch die Blockade der Signalweiterleitung kann VEGF seine Wirkung nicht entfalten. Das Medikament kann unter anderem bei Nierenzellkrebs eingesetzt werden.

Gezielte Aktivierung des Immunsystems

Antikörper sind darauf ausgerichtet, eine Immunantwort gegen die Zellen bzw. Strukturen auszulösen, an die sie binden. Zum einen können sie das sogenannte Komplement-System aktivieren, das die betroffene Zelle beschädigt. Zum anderen können sie Zellen des Immunsystems auf die markierten Zellen oder Strukturen ansetzen, die die entsprechende Zelle dann abtöten. Letzteres wird bei zielgerichteten Therapien mit monoklonalen Antikörpern ausgenutzt:

Wenn Antikörper an Strukturen auf der Oberfläche von Tumorzellen binden, löst dies eine (mehr oder weniger starke) Immunreaktion gegen die mit dem Antikörpern „markierten“ Tumorzellen aus – zusätzlich zu einem möglichen zielgerichteten Effekt. Zum Beispiel binden Rituximab und Obinutuzumab an Eiweiße auf der Oberfläche von weißen Blutkörperchen, die auch bei bestimmten Formen von Blutkrebszellen zu finden sind. Durch diese Bindung sterben die kanzerösen weißen Blutkörperchen ab (aber auch die „normalen“ weißen Blutkörperchen, die diese Eiweiße auf der Oberfläche tragen).

Transport von Zellgiften in die Tumorzelle

Monoklonale Antikörper können als „Transportmittel“ für zellschädigende (zytotoxische) Substanzen dienen. Dazu werden monoklonale Antikörper mit einem Zellgift gekoppelt. Das kann eine Substanz sein, die die Zellteilung unterbindet, in die Bildung wichtiger Eiweißmoleküle eingreift oder die radioaktiv ist. Monoklonale Antikörper dieser Art werden als Antikörper-Wirkstoff-Konjugate bezeichnet. Neben der „Transportfunktion“ haben manche auch eine zusätzlich zielgerichtete Wirkung.

Die Antikörper-Wirkstoff-Verbindung Brentuximab Vedotin besteht aus einem monoklonalen Antikörper, der gegen den Zellrezeptor CD30 (Ki-1) gerichtet ist und der Substanz Monomethyl Auristatin E. Monomethyl Auristatin E hemmt die Zellteilung. Es wirkt als sogenanntes Spindelgift. Brentuximab Vedotin wird bei manchen Patientinnen und Patienten mit Hodgkin-Lymphom eingesetzt. Ein weiteres Beispiel



ist Trastuzumab-Emtansin: Der Antikörper Trastuzumab ist an die zytotoxische Substanz Emtansin gekoppelt. Trastuzumab-Emtansin wird für manche Patientinnen mit Brustkrebs eingesetzt.

Gezielte Beeinflussung von wichtigen zellulären Instandhaltungsprozessen

Regulatorische Enzyme, wie zum PARP-Enzyme oder Proteasome, können auf unterschiedlichen Wegen beeinflusst werden.

- **PARP-Hemmer:** PARP-Enzyme tragen dazu bei, das beschädigte Erbgut zu reparieren. PARP-Hemmer blockieren einen DNA-Reparaturweg. Krebszellen, die bereits weitere Defekte in der DNA-Reparatur haben, häufen unter der Behandlung mit PARP-Hemmern sehr schnell viele weitere Schäden an und sterben in der Folge ab. Ein Beispiel ist Olaparib, das beispielsweise manche Patientinnen mit Eierstockkrebs bekommen.
- **Proteasom-Hemmer:** Beim Proteasom handelt es sich um einen Enzymkomplex, der für den Abbau nicht mehr benötigter Eiweiße verantwortlich ist. In bösartigen Zellen, die im Vergleich zu gesunden Zellen häufig viel mehr Eiweißmoleküle produzieren, sind die Proteasomen besonders aktiv. Wird der Enzymkomplex durch einen Proteasom-Hemmer behindert, sammeln sich die Proteine in der Zelle an. Dies beeinflusst die Aktivierung verschiedener Signalübermittlungswege. Infolgedessen kommt es zu einer Hemmung der Zellteilung und zum programmierten Zelltod. Beispiel für einen Wirkstoff ist Bortezomib, das zum Beispiel Patientinnen und Patienten mit einem Multiplen Myelom erhalten können.

Wann kommen zielgerichtete Therapien in Frage?

Zielgerichtete Wirkstoffe werden zur Behandlung verschiedenster Krebserkrankungen eingesetzt. Ob eine Behandlung mit zielgerichteten Medikamenten in Frage kommt, hängt von mehreren Faktoren ab, zum Beispiel

- von der Tumorart, an der eine Patientin bzw. ein Patient erkrankt ist,
- vom Krankheitsstadium,
- und von den biologischen Merkmalen der eigenen Krebszellen.

Die auf molekulare Strukturen abzielenden Therapien können nämlich nur dann wirken, wenn die jeweilige Zielstruktur (Target) in den Krebszellen auch tatsächlich vorhanden ist oder der betreffende Signalweg tatsächlich aktiviert ist. Aus diesem Grund werden bei der Diagnosestellung vieler Krebsarten umfangreiche molekulare Untersuchungen des Tumorgewebes vorgenommen. Anhand der Ergebnisse dieser Tests kann dann überlegt werden, ob eine zielgerichtete Therapie infrage kommt und welcher Wirkstoff eingesetzt werden kann.

Nebenwirkungen: Mit welchen Nebenwirkungen muss man rechnen?

Zielgerichtete Medikamente wirken spezifischer auf die Krebszellen als Chemotherapien. Dennoch gilt: Auch diese Wirkstoffe können Nebenwirkungen haben. Typisch für viele der bisher zugelassenen zielgerichteten Medikamente sind Nebenwirkungen an der Haut, am Herzen und Auswirkungen auf den Blutdruck. Daneben sind auch andere Nebenwirkungen, beispielsweise an Schilddrüse, Leber oder Magen-Darm-Trakt, beschrieben.

Mit welchen Nebenwirkungen man rechnen muss, hängt vom Medikament oder den Medikamenten ab, die man bekommt. Auch wirken die Arzneimittel nicht bei jedem gleich.

Quellen:

Krebsinformationsdienst (2019): Zielgerichtete Krebstherapie: Tumorstadium punktgenau hemmen. Verfügbar unter <https://www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/gezielte-krebstherapie.php> (letzter Zugriff: 19.04.2021).

Krebsinformationsdienst (2020): Neue Krebstherapien: Zielgerichtete Therapie, Immuntherapie, Virotherapie. Verfügbar unter <https://www.krebsinformationsdienst.de/service/iblatt/iblatt-neue-krebstherapien-ueberblick.pdf> (letzter Zugriff: 19.04.2021).

Bildnachweis: S. 16 - JESHOTS.com, Pexels



Lösungsvorschlag zu M4

Aufgabe 2

Substanzklassen nach Wirkprinzip	Wirkmechanismus	Beispiel
Signaltransduktionshemmer	<ul style="list-style-type: none"> • Blockade von Rezeptoren auf der Zelloberfläche • Blockade von Rezeptoren im Zellinneren • Störung von Signalübertragungsketten 	<ul style="list-style-type: none"> • Cetuximab (Dickdarmkrebs, Kopf-Hals-Tumoren) • Gefitinib (nicht-kleinzelliger Lungenkrebs) • Bosutinib (chronische myeloische Leukämie)
Angiogenesehemmer	Angiogenesehemmer sind zielgerichtete Wirkstoffe, die die Blutversorgung des Tumors unterbinden: Die Wirkstoff verhindern, dass der Tumor seine eigenen Blutgefäße ausbildet.	<ul style="list-style-type: none"> • Bevacizumab (Brust- und Darmkrebs) • Sunitinib (Lungenkrebs)
Aktivierung des Immunsystems durch monoklonale Antikörper	Wenn monoklonale Antikörper an Strukturen auf der Oberfläche von Tumorzellen binden, löst dies eine Immunreaktion gegen die mit dem Antikörpern „markierten“ Tumorzellen aus.	<ul style="list-style-type: none"> • Rituximab / Obinutuzumab (Blutkrebs)
Zielgerichteter Transport von Zellgiften zur Tumorzelle durch konjugierte monoklonale Antikörper	Monoklonale Antikörper können als „Transportmittel“ für zellschädigende Substanzen dienen: Diese monoklonalen Antikörper sind mit einer Substanz gekoppelt, die eine zytotoxische Wirkung entfaltet, um die Krebszelle zu zerstören.	<ul style="list-style-type: none"> • Brentuximab Vedotin (Hodgkin-Lymphom) • Trastuzumab-Emtansin (Brustkrebs)
Gezielte Beeinflussung regulatorischer Enzyme durch PARP-Hemmer bzw. Proteasom-Hemmer	<ul style="list-style-type: none"> • Die PARP-Hemmung beeinträchtigt die Fähigkeit der Krebszellen, DNA-Schäden zu reparieren. Das führt dazu, dass Krebszellen vermehrt absterben. • Die Proteasom-Inhibitoren hemmen den Abbaumechanismus für Proteine. Dies löst apoptotische Signale aus. 	<ul style="list-style-type: none"> • Olaparib (Eierstockkrebs) • Bortezomib (Multiples Myelom)



Aufgabe 3

Zielgerichtete Therapien sind darauf ausgelegt, über krebstypische Veränderungen möglichst nur die Krebszellen anzugreifen. Sie können daher ein günstigeres Nebenwirkungsprofil haben als herkömmliche Krebsmedikamente (Chemotherapeutika, Zytostatika). Die Nebenwirkungen, die ein zielgerichtetes Medikament haben kann, hängen unter anderem davon ab, ob die Zielstruktur auch auf gesunden Körperzellen vorkommt und welche das gegebenenfalls sind. Außerdem hemmen manche zielgerichteten Medikamente als unerwünschter Nebeneffekt in gewissem Ausmaß auch weitere Strukturen/Enzyme, was ebenfalls zu Nebenwirkungen führen kann. Bekannt sind Nebenwirkungen an der Haut, am Herzen und auf den Blutdruck. Daneben sind auch andere Nebenwirkungen, beispielsweise an Schilddrüse, Leber und Magen-Darm-Trakt beschrieben.

Impressum

Herausgeber

Krebsinformationsdienst

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Im Neuenheimer Feld 280

D-69120 Heidelberg

© Krebsinformationsdienst, Deutsches Krebsforschungszentrum 2021

Autorinnen

Karen Herold, Dr. Juliane Folkerts, Dr. Eva Kriehoff-Henning, Dr. Katrin Manegold

Krebsinformationsdienst, DKFZ Heidelberg

Redaktion

Dr. med. Susanne Weg-Remers, Julia Geulen

Krebsinformationsdienst, DKFZ Heidelberg

Verantwortlich

Dr. med. Susanne Weg-Remers

Leiterin des Krebsinformationsdienstes, DKFZ Heidelberg

Für das Projekt „Fit in Gesundheitsfragen“

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg

www.dkfz.de/de/fit-in-gesundheitsfragen

Krebsinformationsdienst

Für Patienten, Angehörige und alle Ratsuchenden

Fragen zu Krebs? Wir sind für Sie da.

Telefon: 0800 – 420 30 40, kostenfrei täglich von 8.00 bis 20.00 Uhr

E-Mail: krebsinformationsdienst@dkfz.de

www.krebsinformationsdienst.de

Besuchen Sie uns auch auf Facebook, Instagram oder YouTube!

Helmholtz Zentrum München

Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Abteilung Kommunikation

Ingolstädter Landstraße 1, 85764 Neuherberg

Telefon: 089 3187-2711

www.helmholtz-muenchen.de