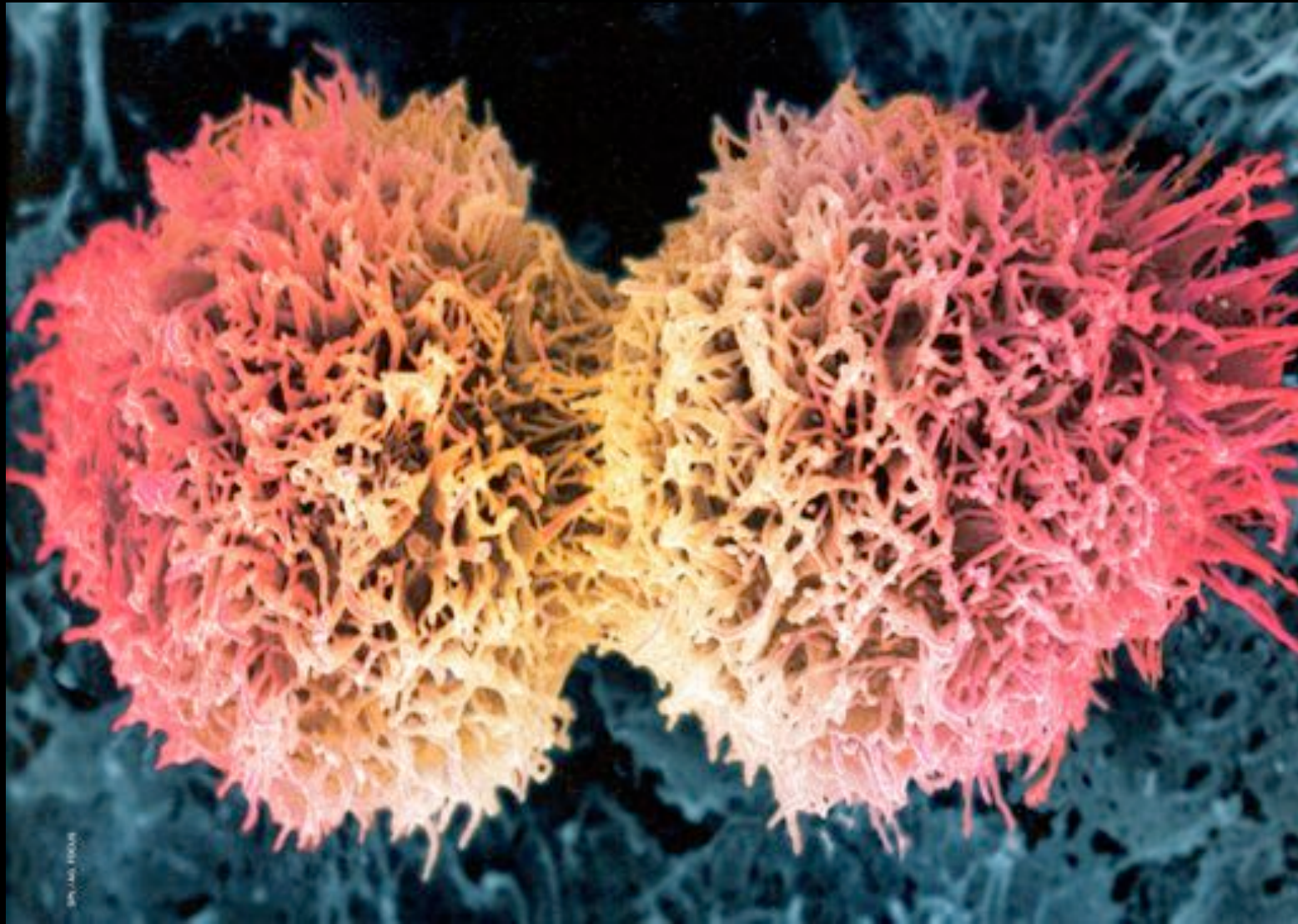


Antikörpertherapie von Krebserkrankungen



Gerhard Moldenhauer



Bild: Peter Preus

Die Säulen der Krebsbehandlung

Stahl (Chirurgie)

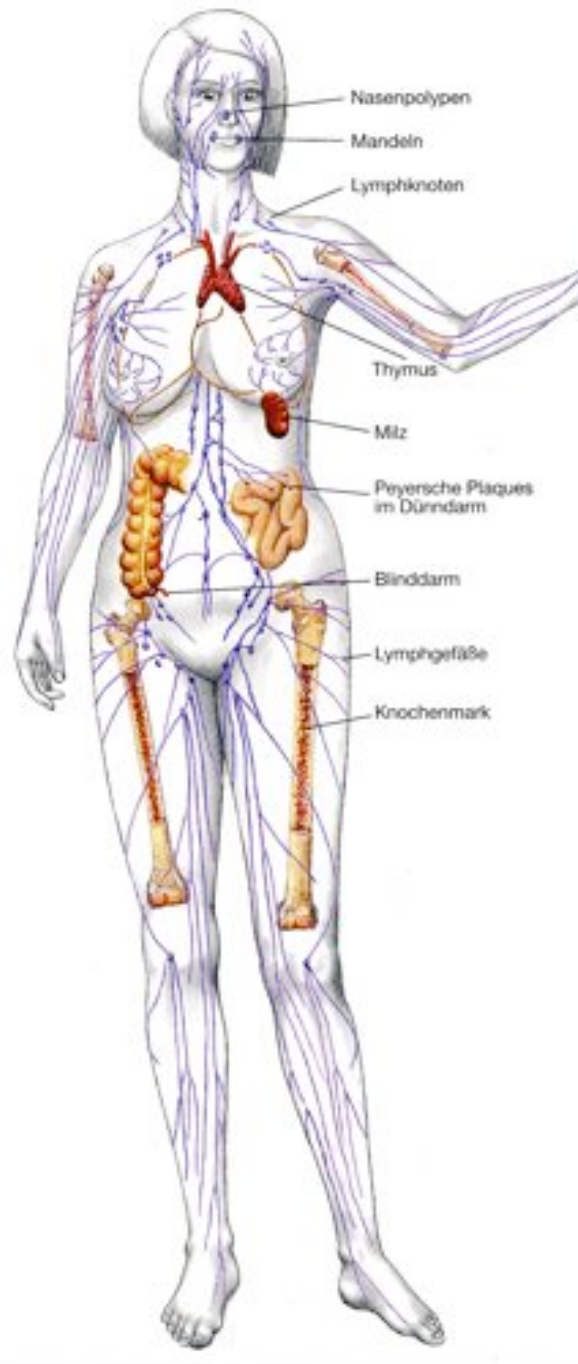
Strahl (Radiologie)

Chemotherapie

Immuntherapie

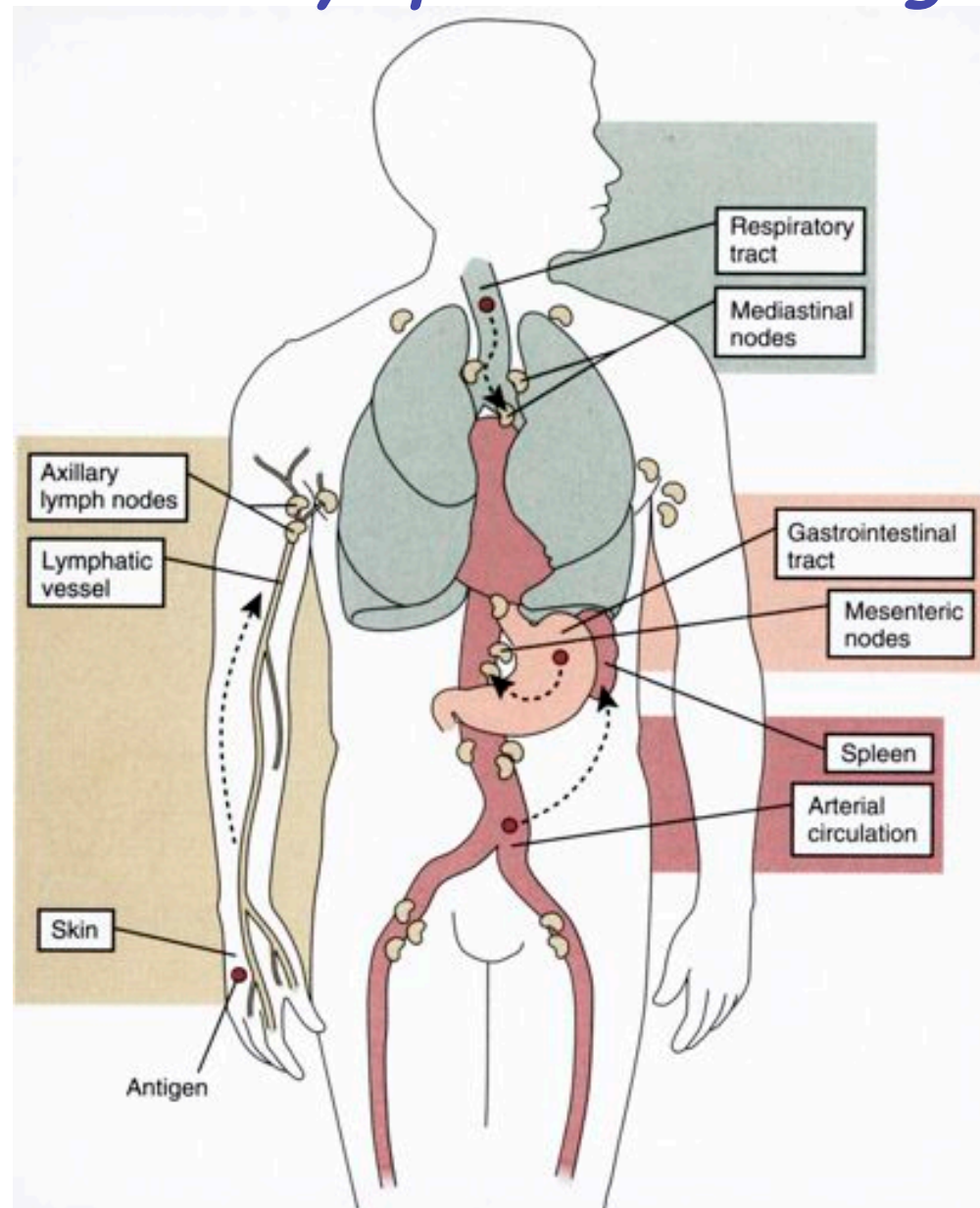
aktiv	passiv
Vakzinierung	Antikörper

Das Immunsystem

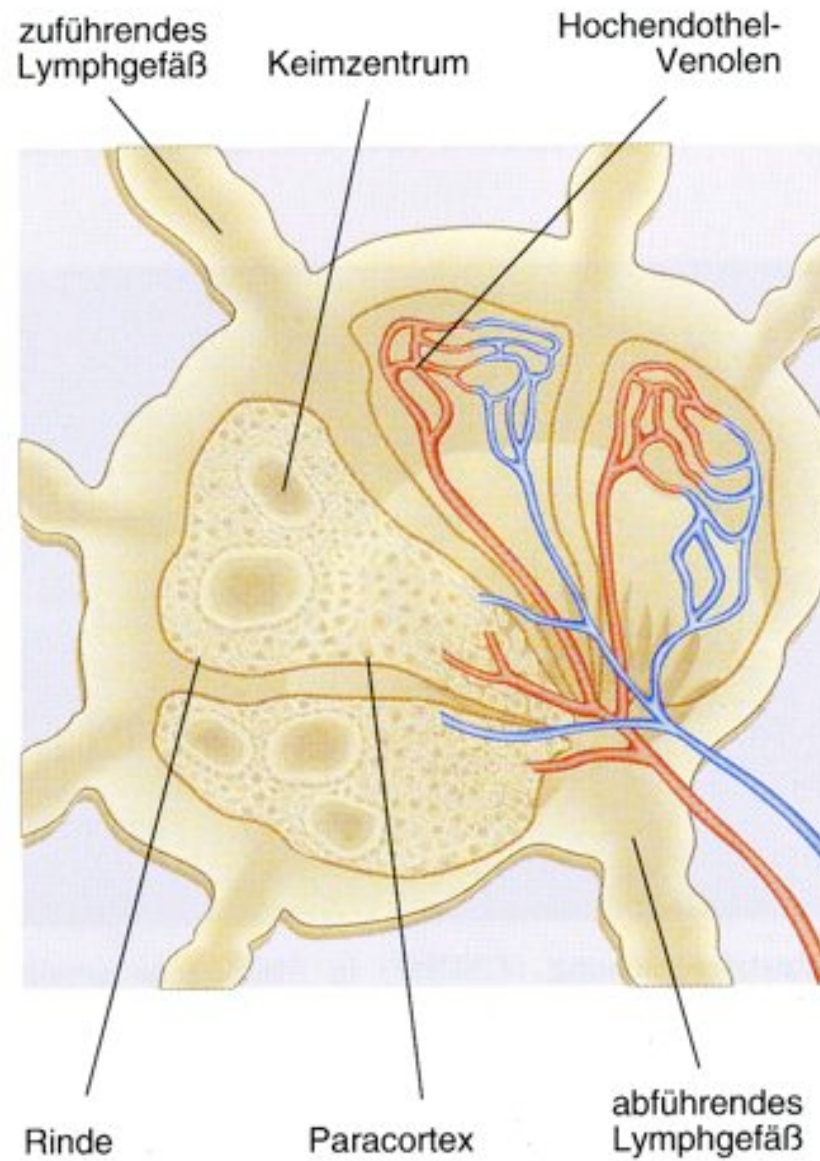


Ein über den ganzen
Körper verteiltes Netz
von Organen und Gefäßen

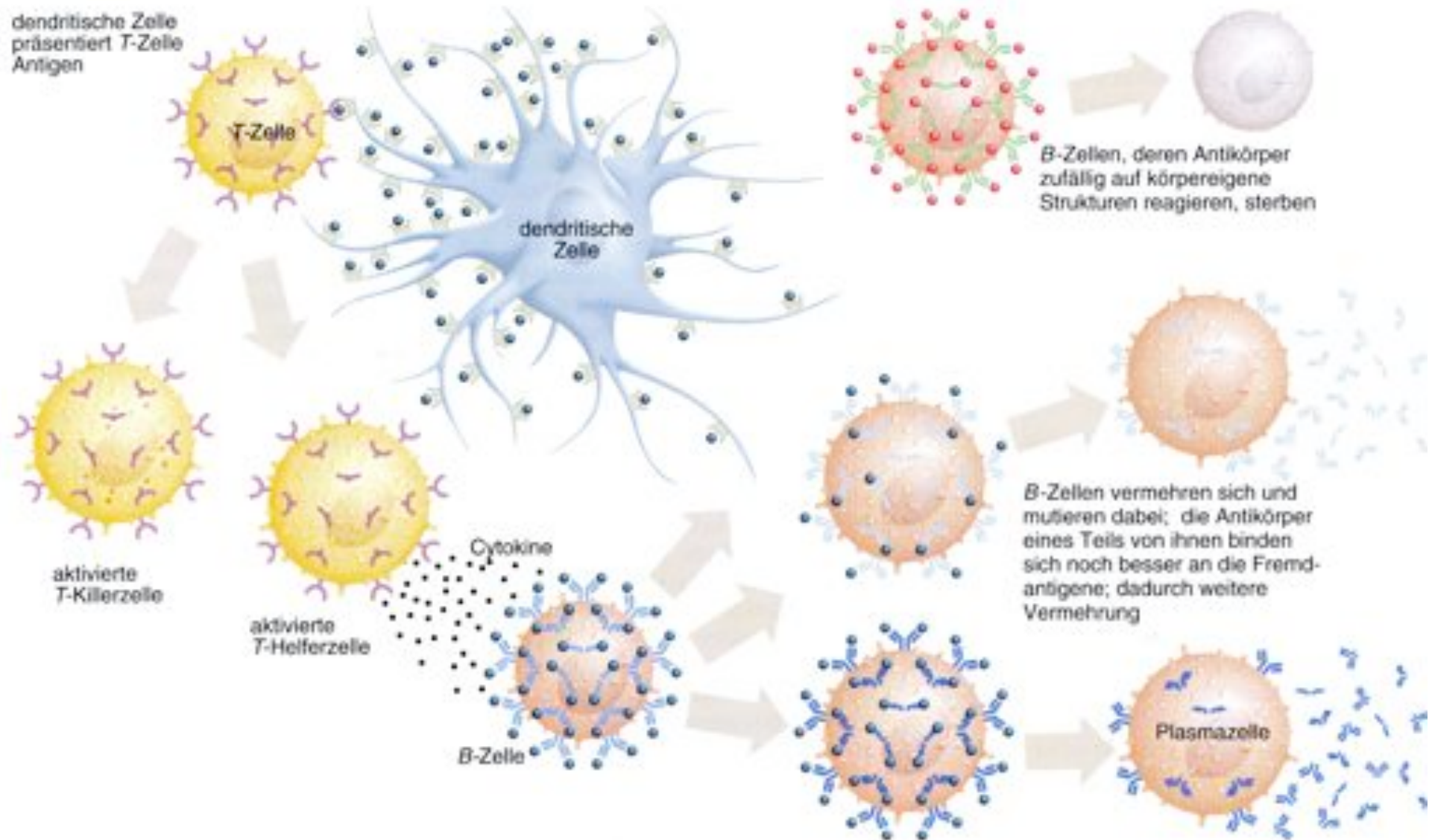
Eintrittspforten für Antigen und Transport in die lymphatischen Organe



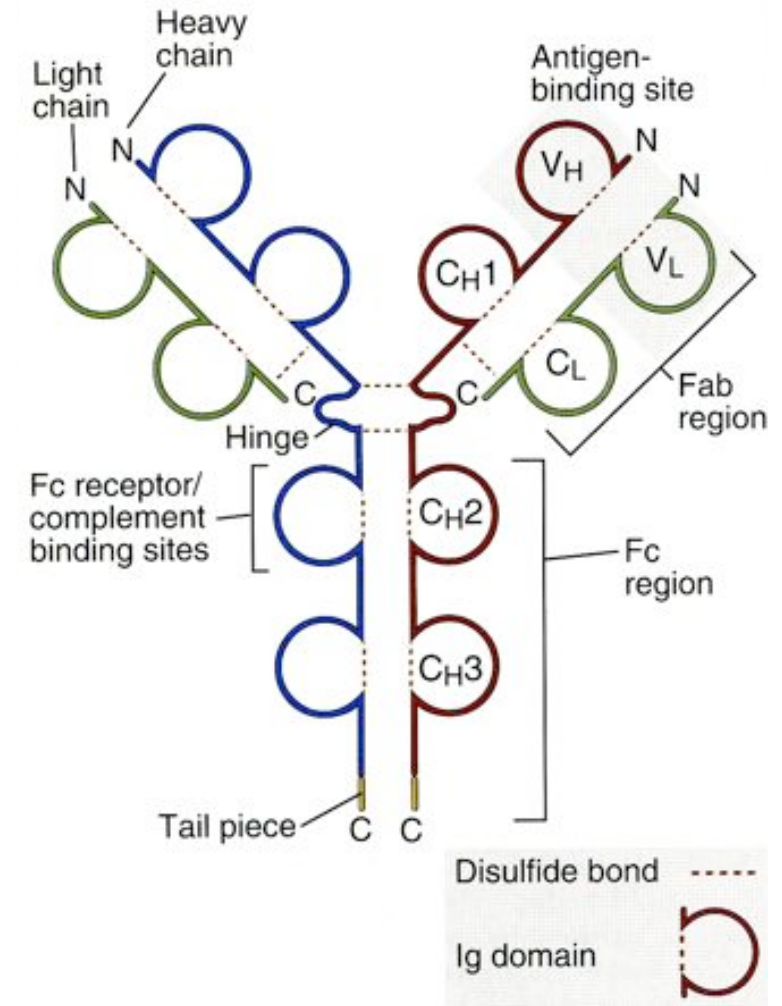
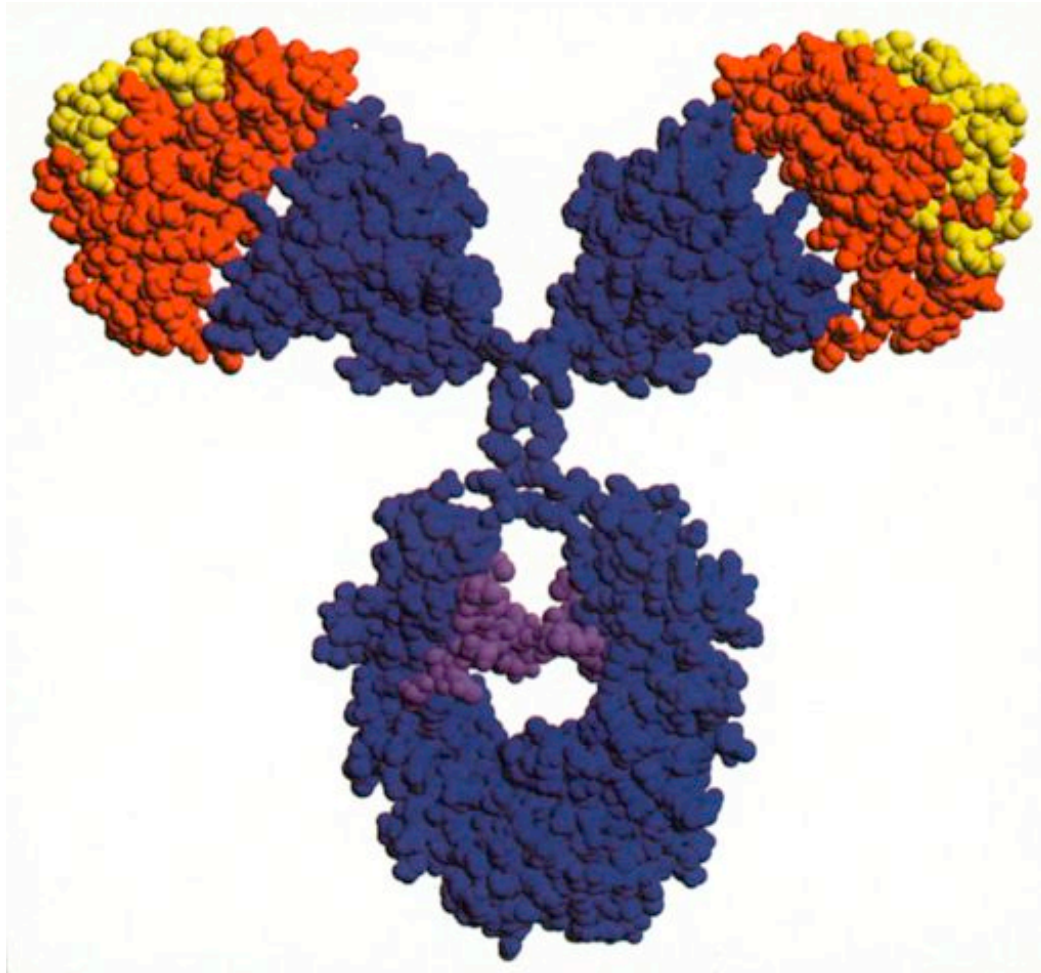
Der Lymphknoten



Die Immunantwort



Struktur eines IgG Antikörpers



Original von Dr. Mike Clark

Herstellung des "Diphtherieheilserums" *Behringwerke Marburg*



Herstellung monoklonaler Antikörper

1

Injiziere einer Maus ein Antigen, sodass sie Antikörper dagegen produziert

2a

Isoliere Antikörper produzierende B-Lymphocyten aus der Milz

2b

Gewinne unsterbliche B-Lymphocyten von einem menschlichen Knochenmarkstumor (Myelom)

3

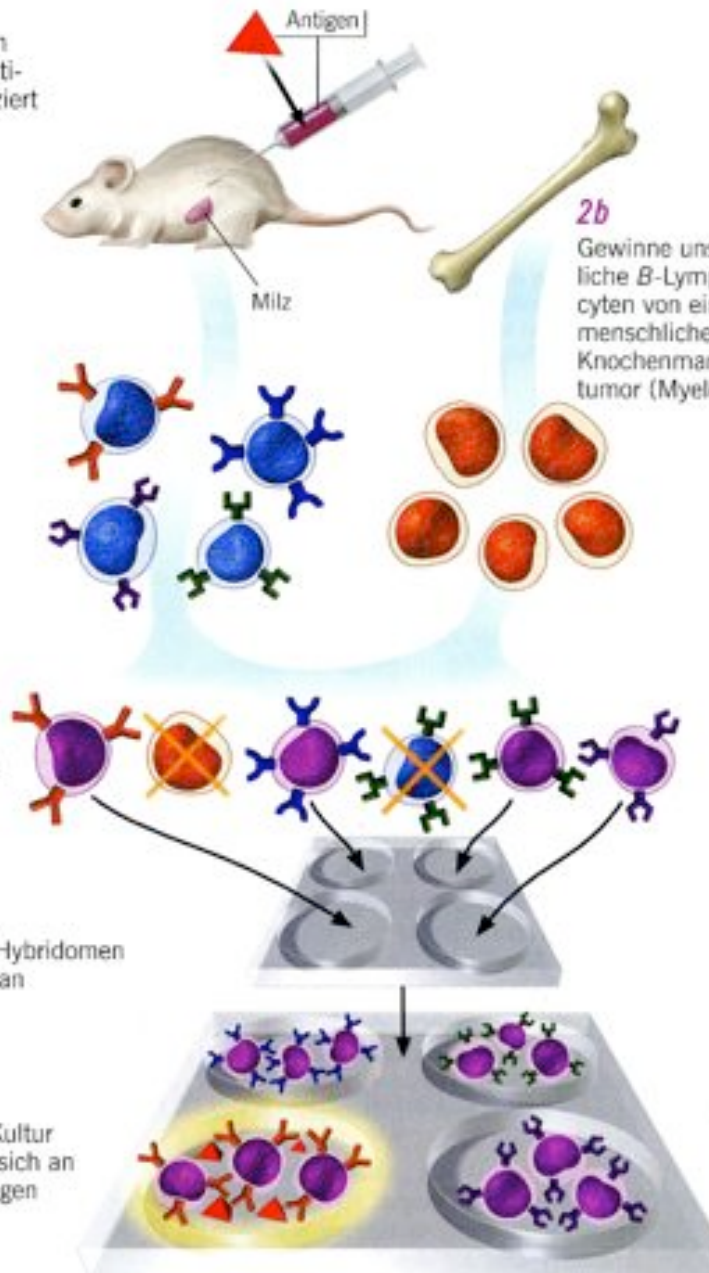
Fusioniere die Zellen zu Hybridomen. Nicht fusionierte Zellen gehen zugrunde

4

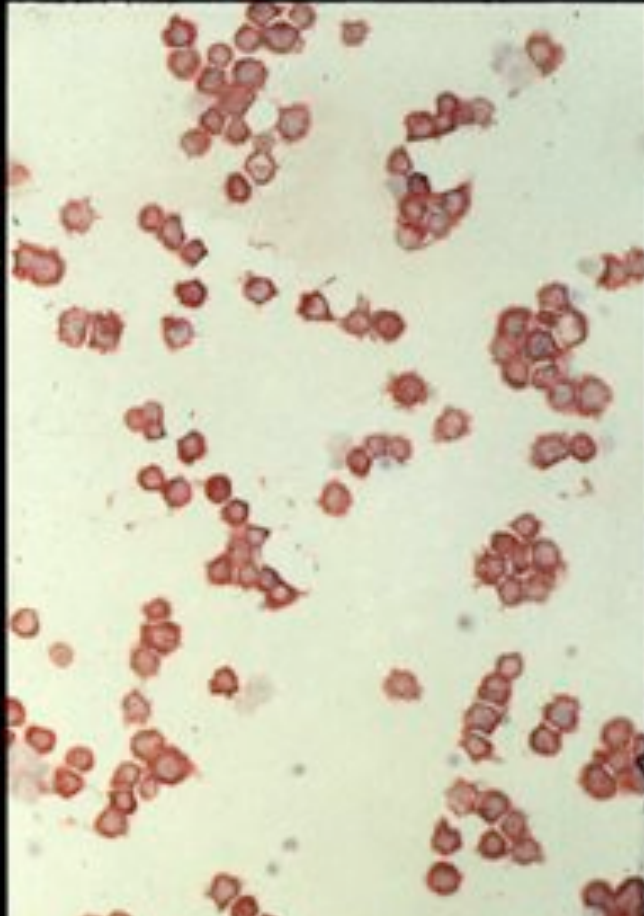
Züchte aus einzelnen Hybridomen jeweils eine Kultur heran

5

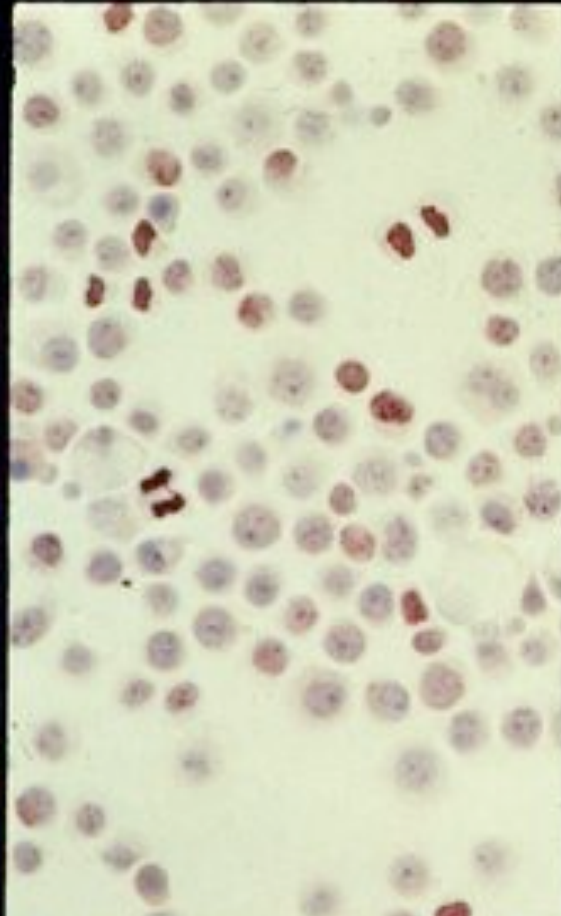
Wähle die Hybridom-Kultur aus, deren Antikörper sich an das ursprüngliche Antigen heftet



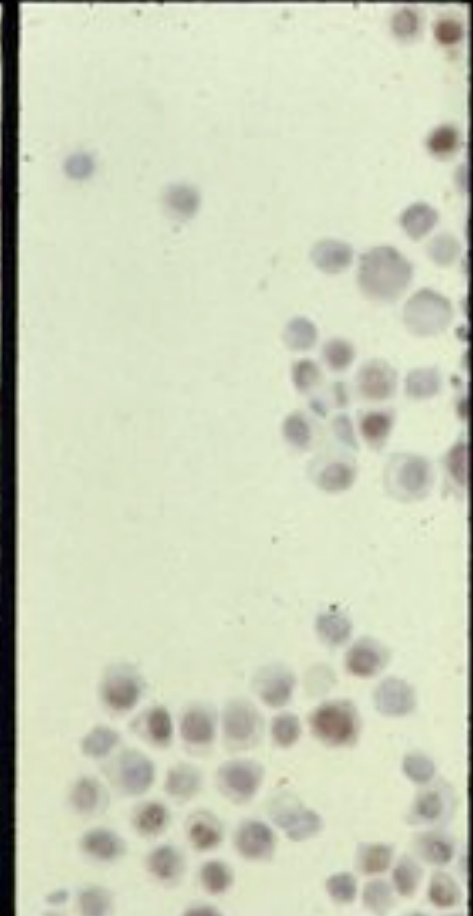
*Diagnostische Anwendung monoklonaler Antikörper:
Metastasierung von Krebszellen in das Brustfell*



Ep-CAM



Ki-67



ER

Erste Beschreibung einer Krebsbehandlung mit einem monoklonalen Antikörper

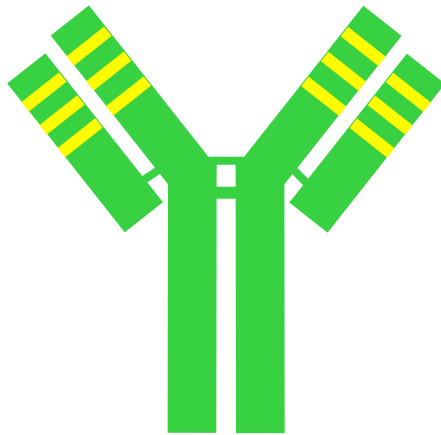
[CANCER RESEARCH 40, 3147-3154, September 1980]
0008-5472/80/0040-0000\$02.00

Serotherapy of a Patient with a Monoclonal Antibody Directed against a Human Lymphoma-associated Antigen¹

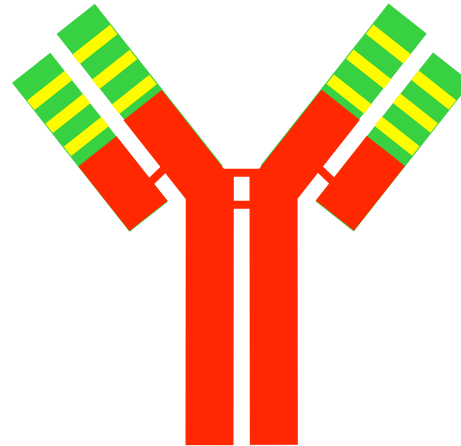
Lee M. Nadler,² Philip Stashenko, Russell Hardy, William D. Kaplan, Lawrence N. Button, Donald W. Kufe, Karen H. Antman, and Stuart F. Schlossman

Divisions of Tumor Immunology [L. M. N., R. H., S. F. S.], Nuclear Medicine [W. D. K.], and Medical Oncology [D. W. K., K. H. A.], Sidney Farber Cancer Institute, Harvard Medical School; the Department of Hematology, Children's Hospital Medical Center [L. N. B.]; and the Department of Immunology, Forsyth Dental Center [P. S.], Boston, Massachusetts 02115

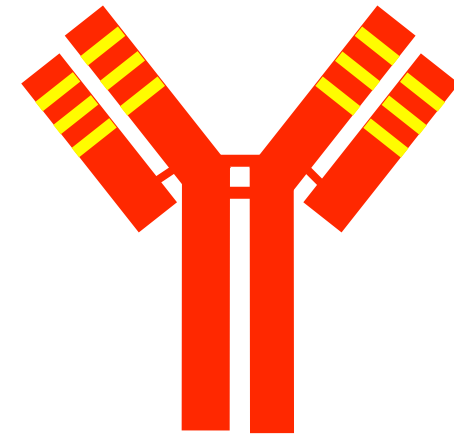
Therapeutische Antikörper



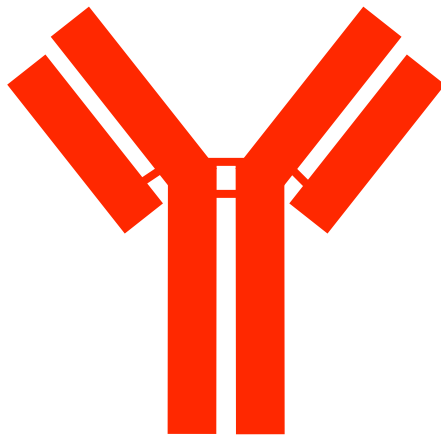
Maus



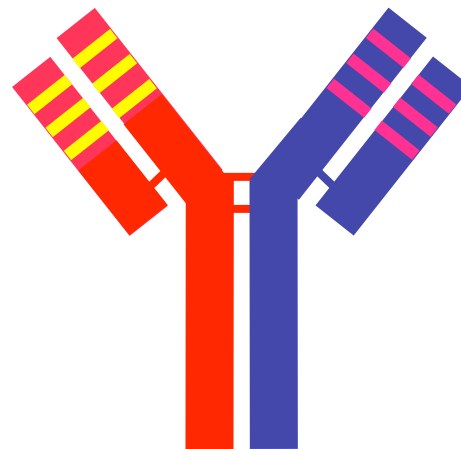
Chimär



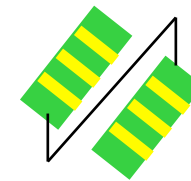
Humanisiert



Human



Bispezifisch



**scFv
Fragment**

R I T U X A N

Action: Targeted cell destruction

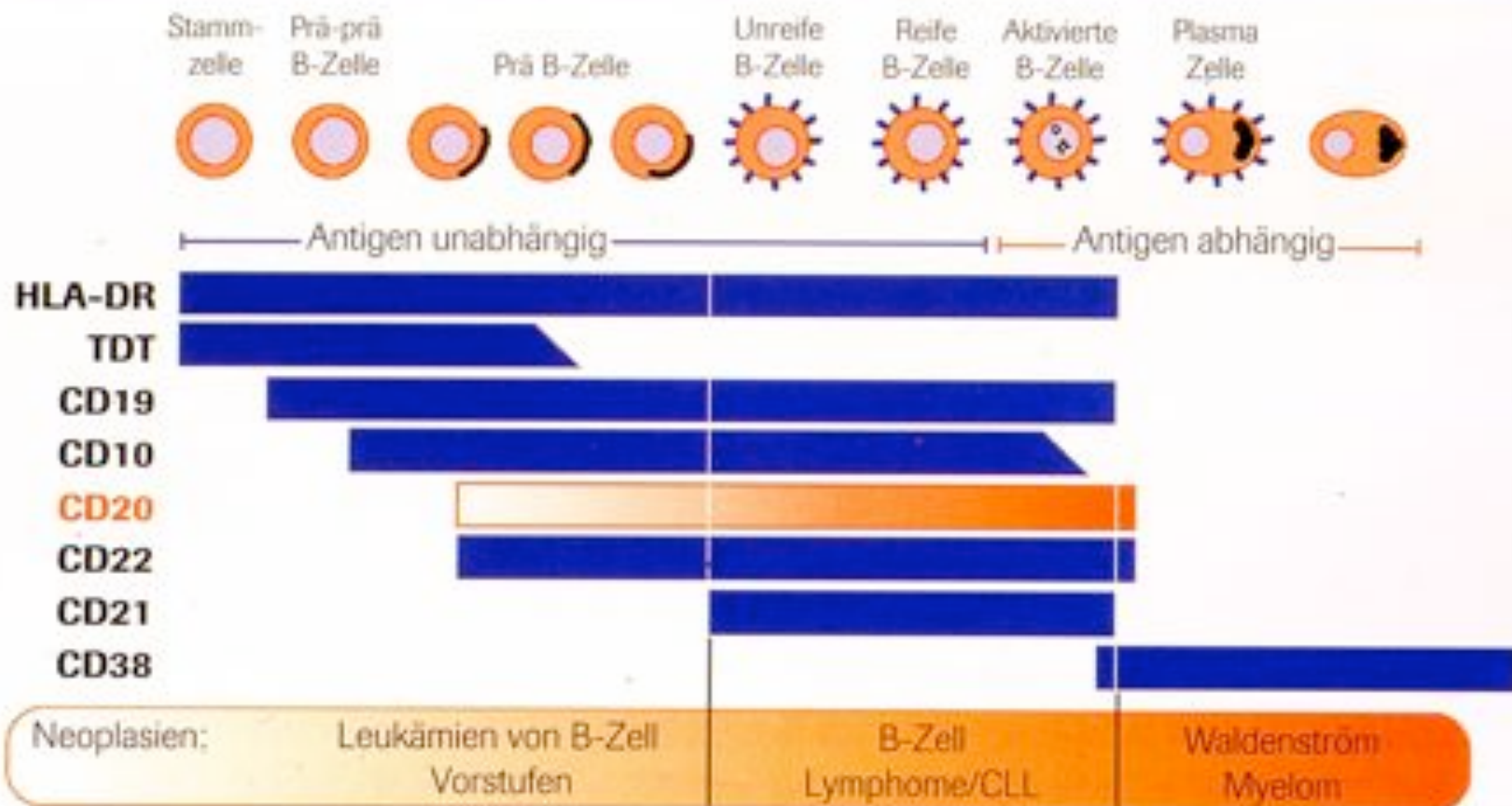
Target cancer: Non-Hodgkin's lymphoma

Generic name: rituximab

Side effects: Fever and chills; in rare cases, low blood pressure and potentially fatal allergic reactions

Cost: \$10,000 for the full four-week treatment. Retreatment is possible for relapse. Total cost: \$10,000-\$20,000

B-Zell-Differenzierung und B-Zell-Entartung



CD20-Oberflächenproteine sind auf reifen und späten Vorstufen der B-Zellen und B-Zell-Lymphomen lokalisiert.

B-Zelle

CD-20-
Antigen



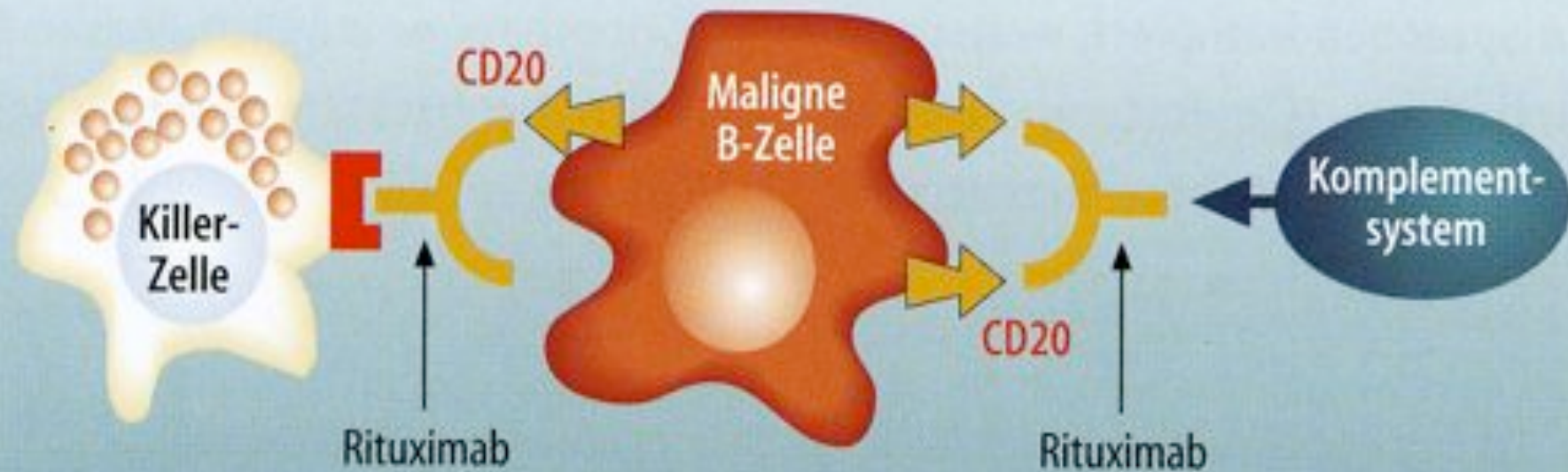
Anti-CD-20-Antikörper

- murine variable Regionen
- humane konstante Regionen
- bindet Komplement
- Antikörper-vermittelte zelluläre Zytotoxizität

CD-20-Antigen

- hydrophobes Phosphoprotein von 35 kD
- exprimiert von reifen B-Zellen und $> 90\%$ aller B-Zell-Malignome

Mögliche Wirkmechanismen vermittelt durch die Fc-Bindedomäne von Rituximab



- bindet CD20-Oberflächenantigen an B-Zellen, sowie Lymphomzellen
- induziert Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität und komplement-vermittelte Zytolyse in vitro
- induziert ebenso die Apoptose (programmierter Zelltod), inhibiert die Lymphomzell-Proliferation und sensibilisiert resistente Lymphom-Zellen für chemotherapeutische Agentien in vitro
- keine Zellzyklus-abhängige Aktivität



HERCEPTIN

Action: Antigrowth

Target cancer: Breast cancer

Generic name: trastuzumab

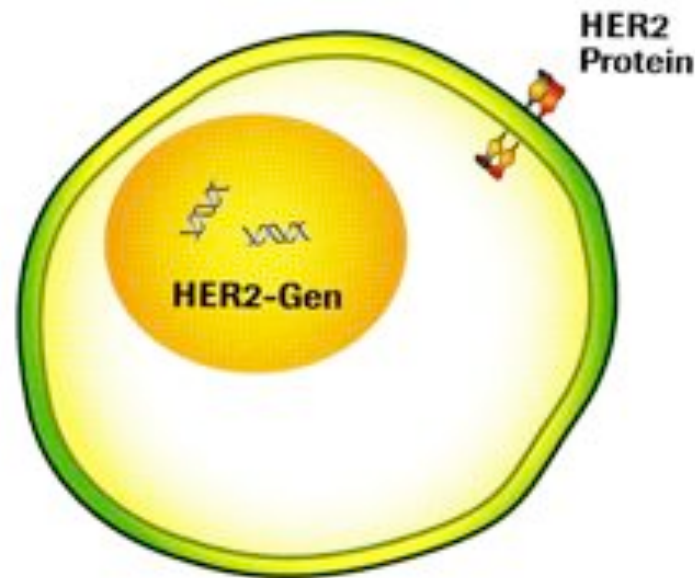
Side effects: Fever and chills; in rare cases, heart problems and potentially fatal allergic reactions

Cost: About \$700 for a week's worth of injections. In clinical trials, the median time on Herceptin was 36 weeks. Total cost: \$25,000

Role of HER2 in Breast Cancer

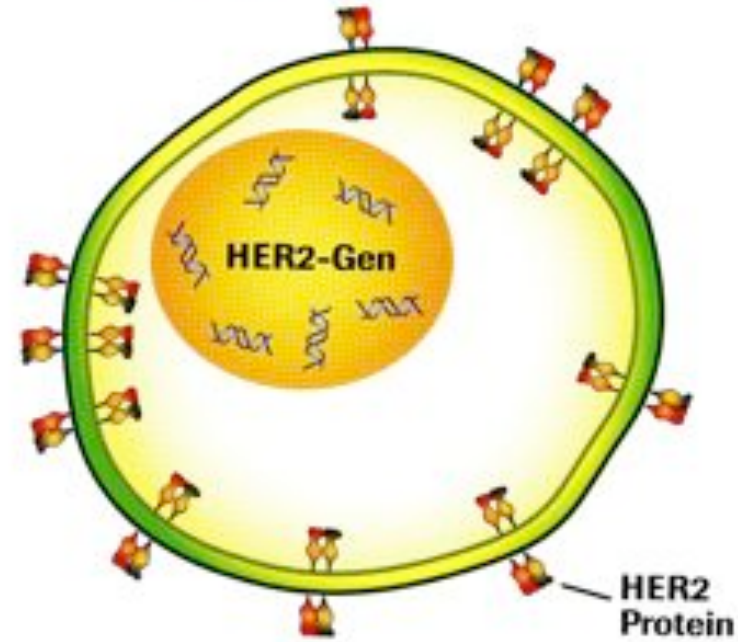
- **HER2 proto-oncogene involved in regulation of normal cell growth**
- **Gene amplification or HER2 overexpression produces activated HER2 receptors and stimulates cell growth**
- **Gene amplification or HER2 overexpression occurs in 25-30% of breast cancers**
- **HER2-positive tumors are associated with poor prognosis and shortened disease-free survival**

Normale Zelle



In der normalen Zelle liegt das HER2-Gen in zweifacher Kopie vor.

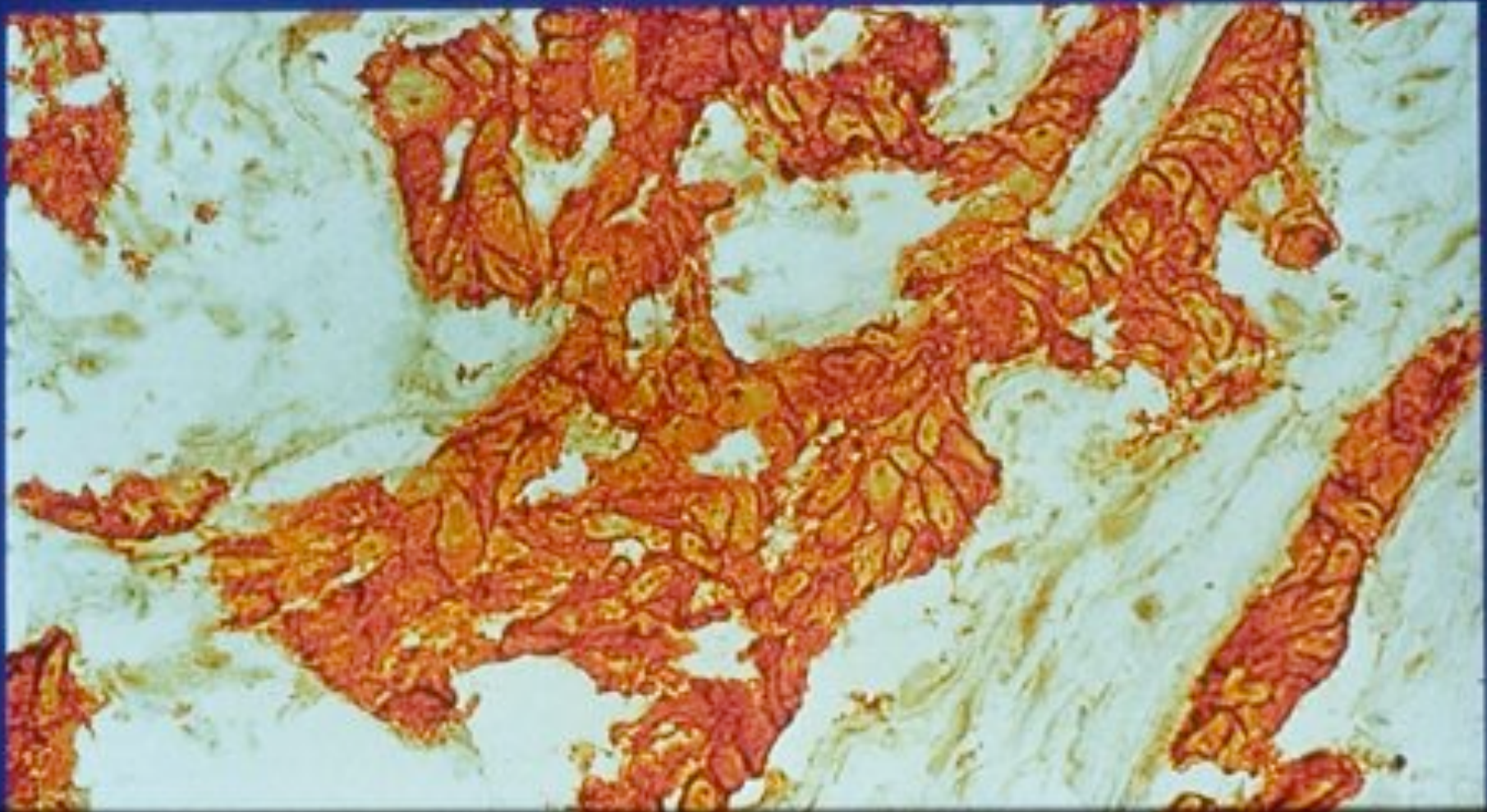
HER2-überexprimierende Tumorzelle



Eine HER2-überexprimierende Tumorzelle weist in der Regel eine Amplifikation des HER2-Gens auf. Daraus resultiert eine 10-100-fache Überexpression des HER2-Proteins auf der Zelloberfläche.

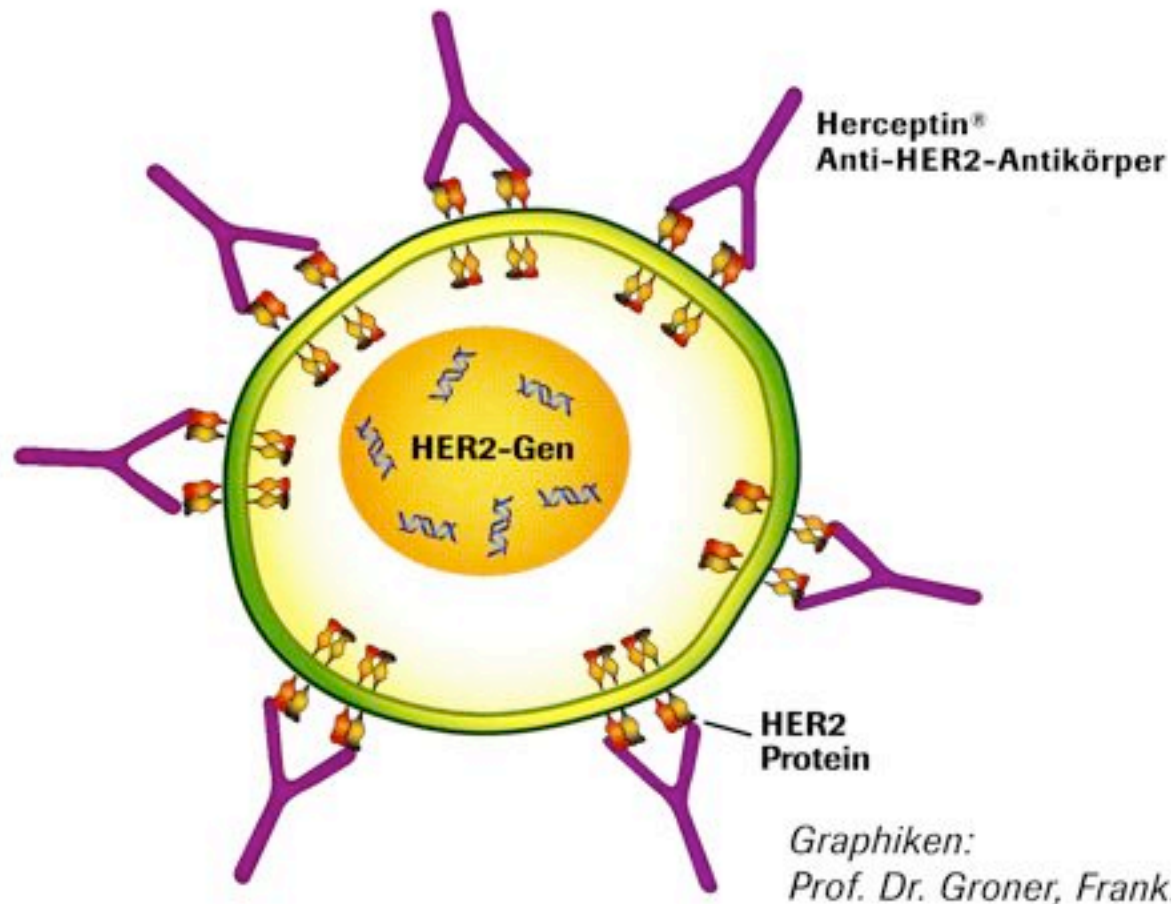
Breast Carcinoma

HER2-Positive IHC Stain

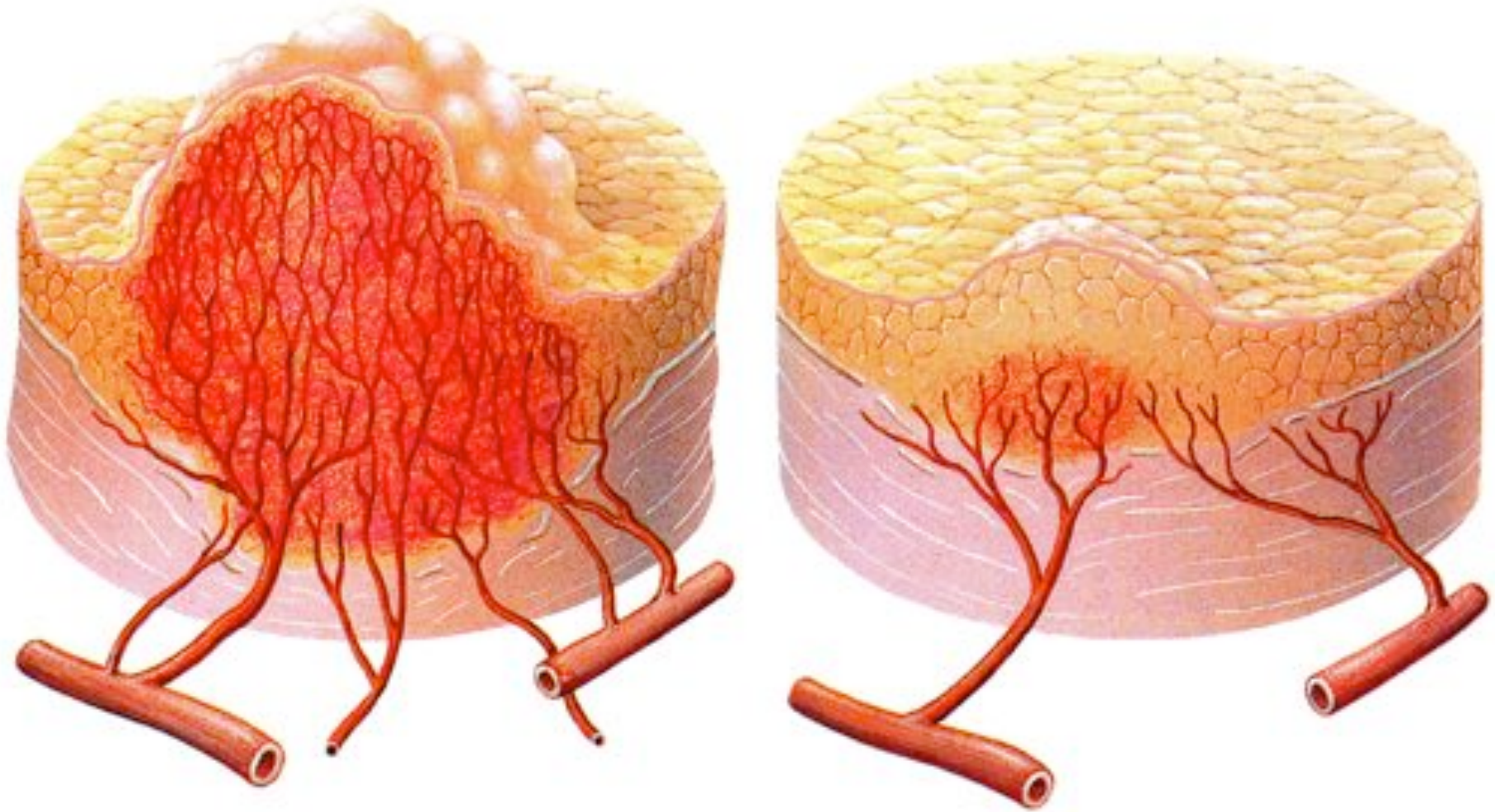


Wirkungsweise von Herceptin®

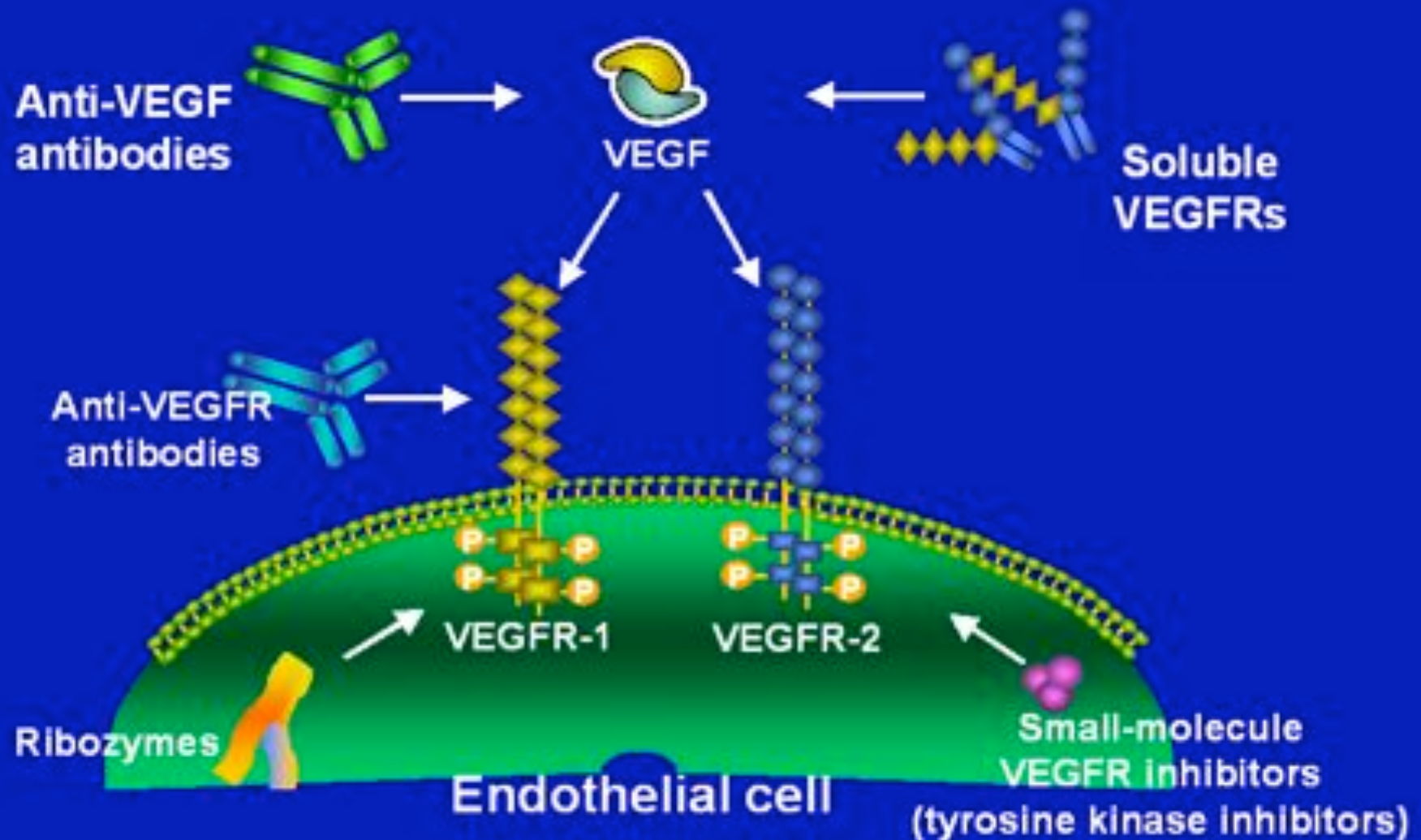
Der monoklonale Anti-HER2-Antikörper HERCEPTIN® bindet spezifisch an den HER2-Rezeptor. Dadurch wird die Signalübermittlung vom Rezeptor zum Zellkern blockiert und der Wachstumsstimulus entfällt.



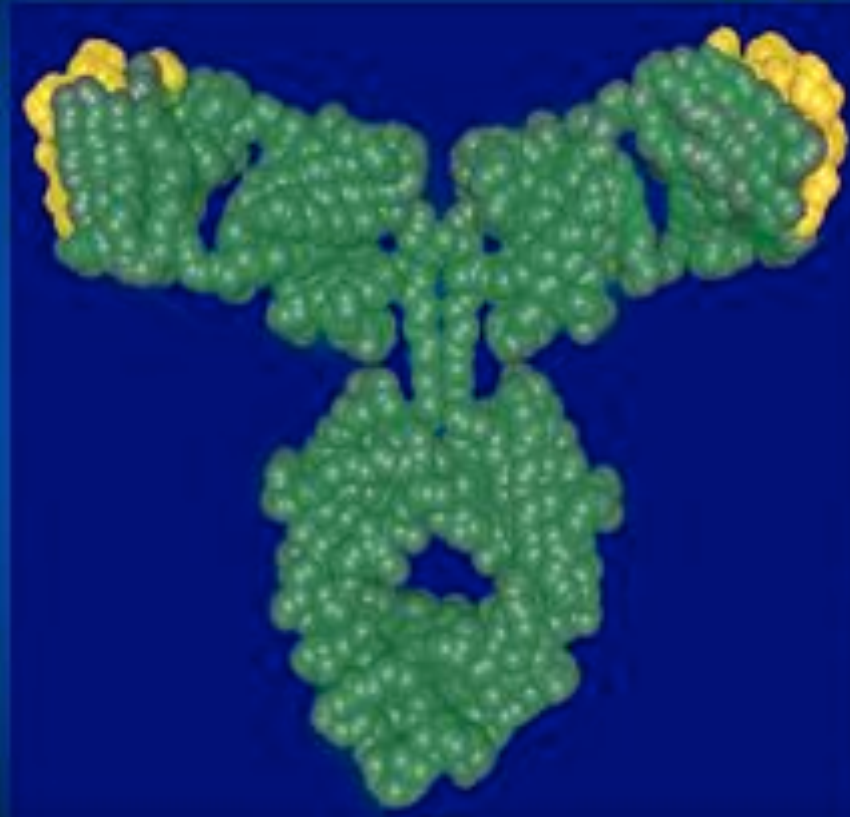
Hemmung der Angiogenese



Many new drugs target the VEGF pathway



Avastin™ (bevacizumab)

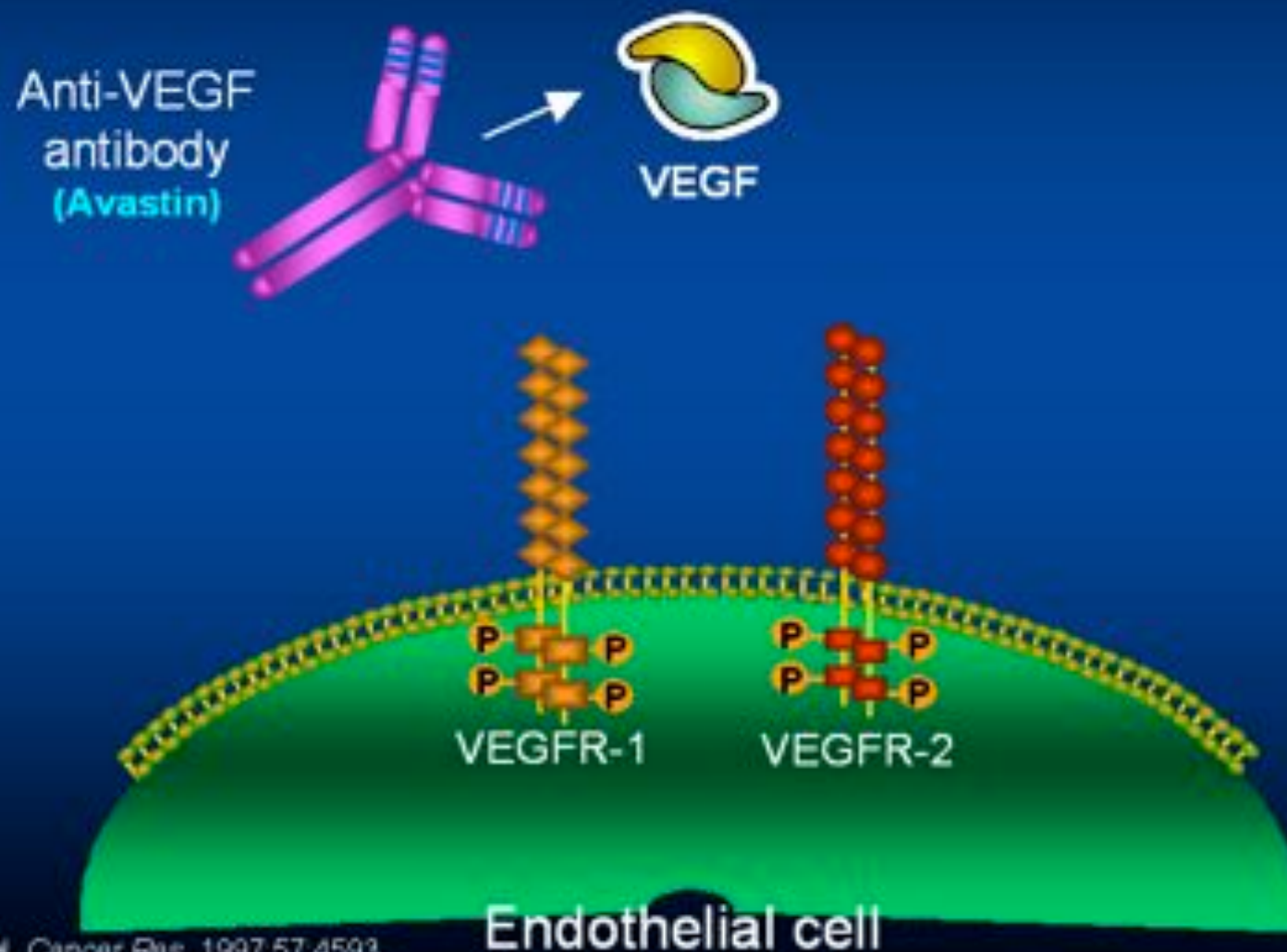


- Recombinant humanized monoclonal IgG₁ antibody¹
- Recognizes all isoforms of VEGF²
- Estimated half-life is approximately 20 days (range, 11-50 days)¹

1. Avastin™ (bevacizumab) PI, February 2004.

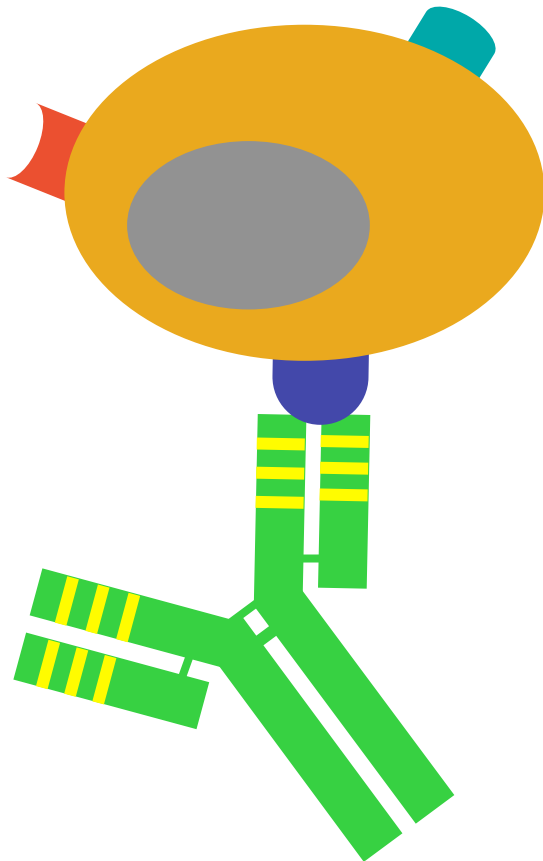
2. Presta et al. *Cancer Res.* 1997;57:4593.

Avastin Binds VEGF



Antikörperwirkungen gegen Tumorzellen

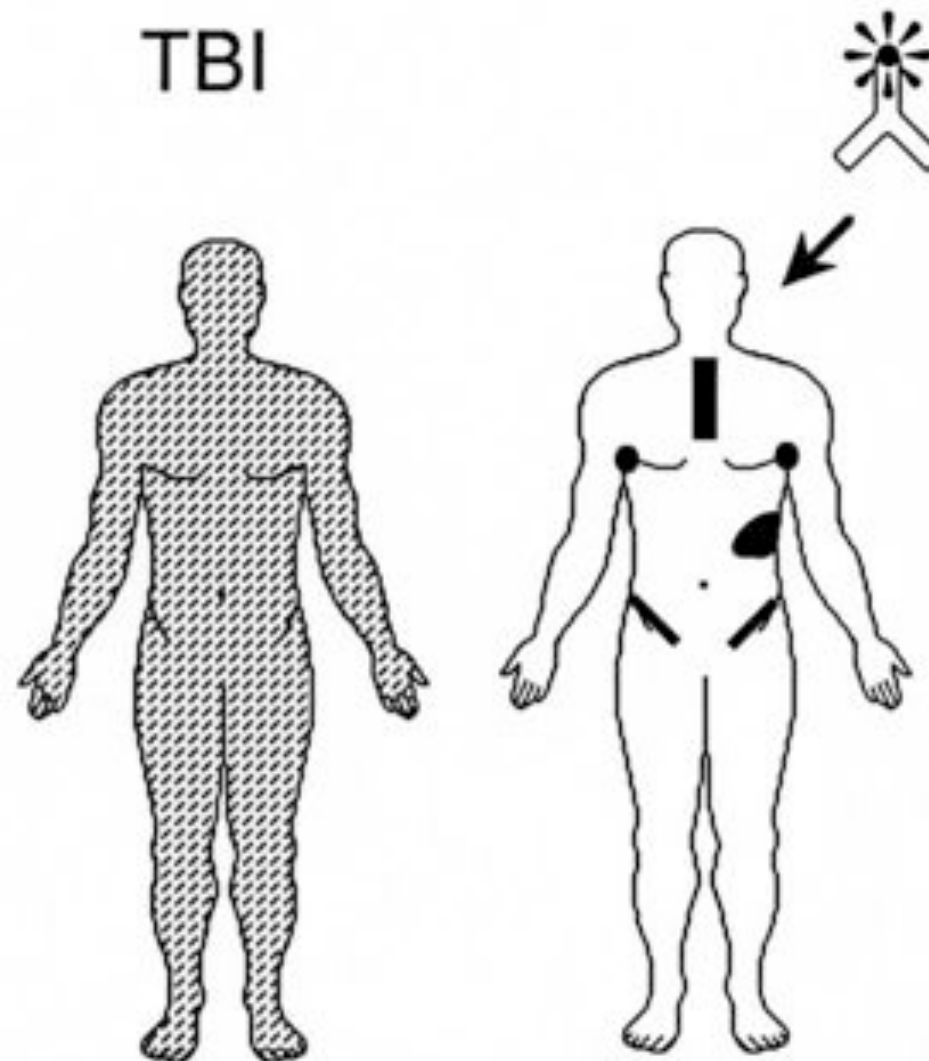
Tumorzelle



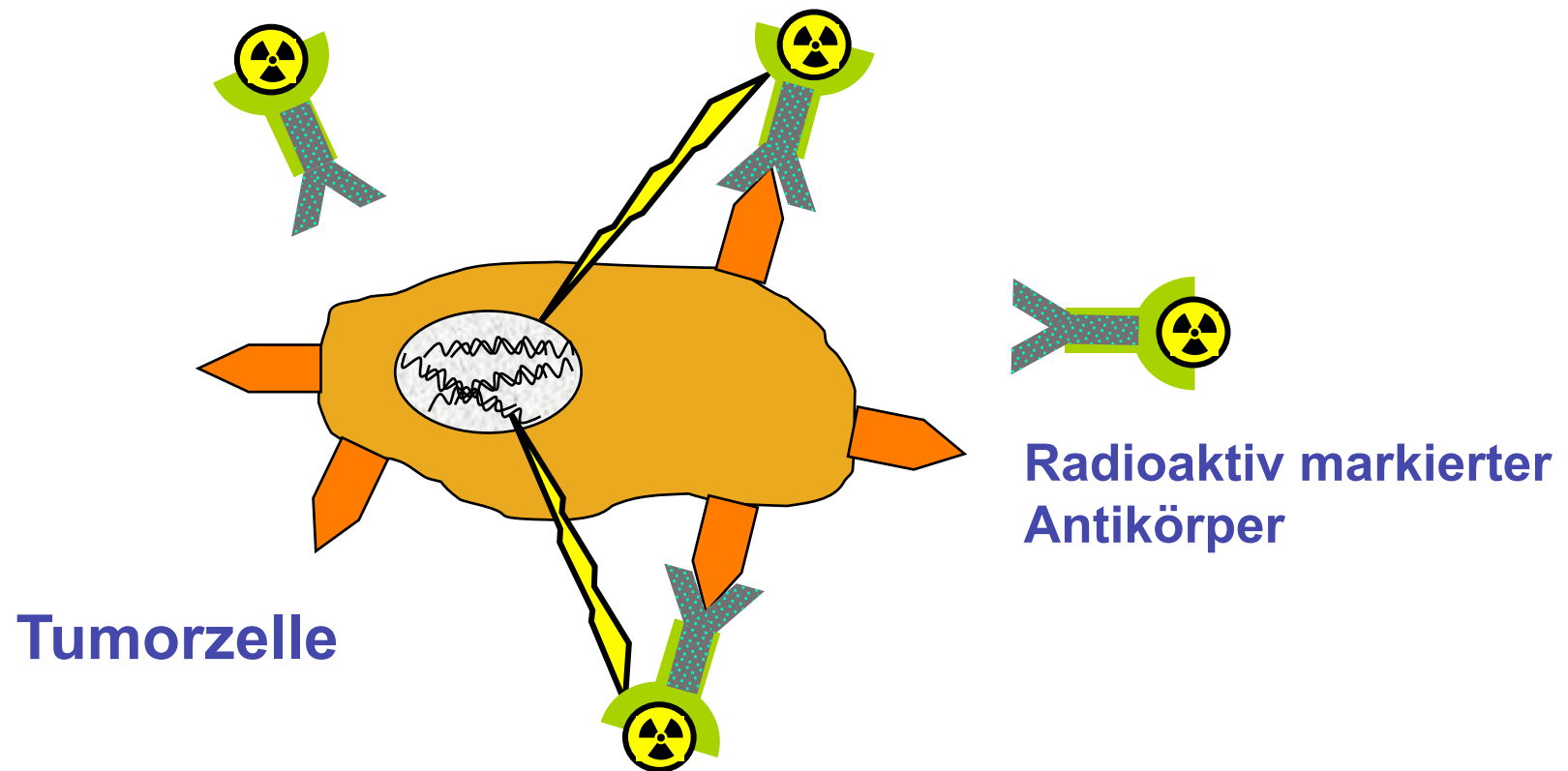
Antikörper

- ◇ **Direkte Wachstumshemmung, Apoptose**
(Blockierung von Wachstumsfaktoren/Rezeptoren)
- ◇ **Zelluläre Zytotoxizität**
(Natürliche Killerzellen, Fresszellen)
- ◇ **Aktivierung der Komplementkaskade**
(Auflösung durch Serumfaktoren)
- ◇ **Hemmung der Gefäßneubildung**
(Anti-Angiogenese)
- ◇ **Vehikel für Toxine, Radioisotope und Zytostatika**
- ◇ **Designer-Antikörper mit neuen Eigenschaften**
(z.B. bispezifische Antikörper)

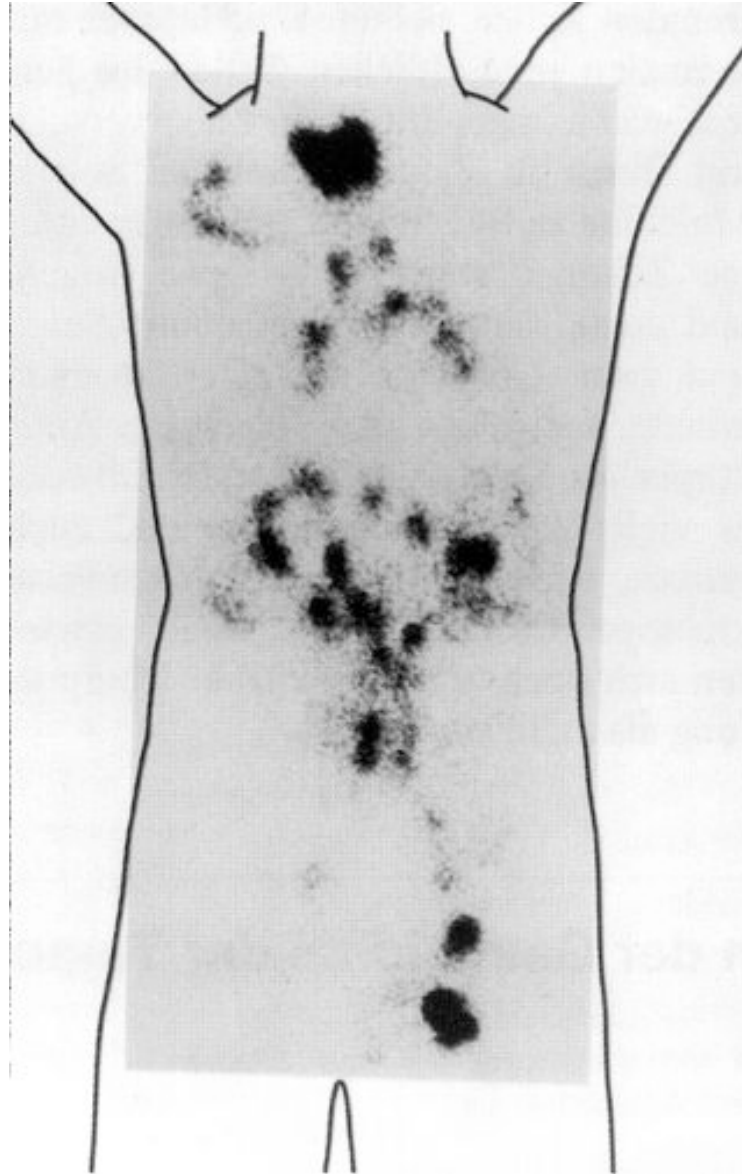
Innere Bestrahlung durch radioaktiv-markierte monoklonale Antikörper



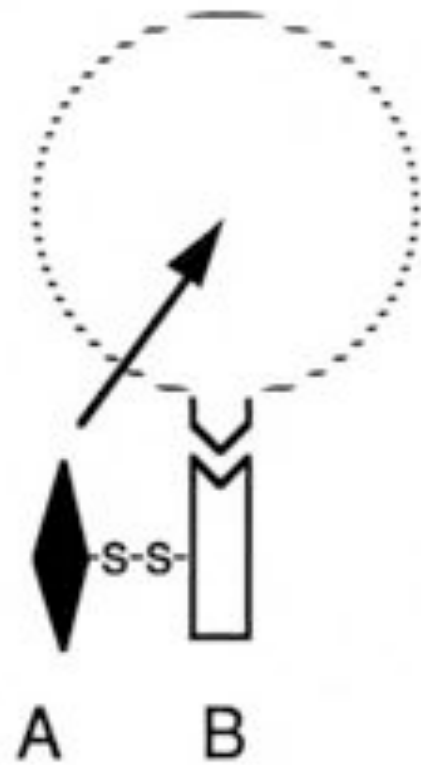
Radioimmuntherapie



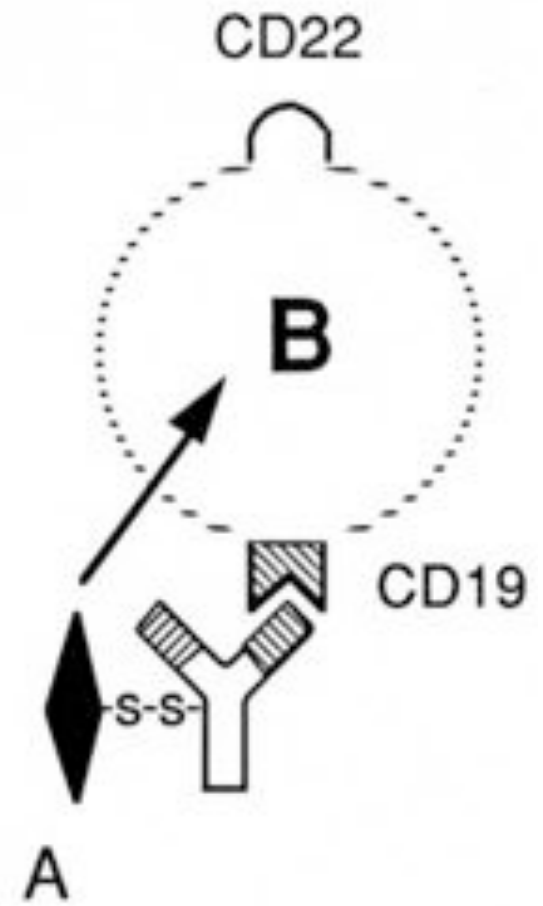
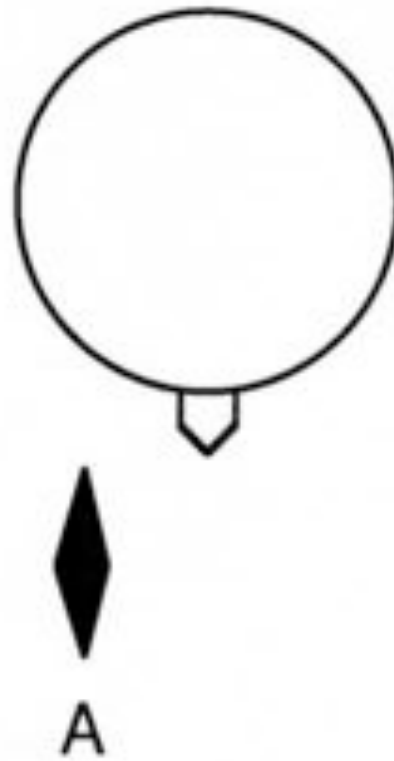
Immunszintigraphie

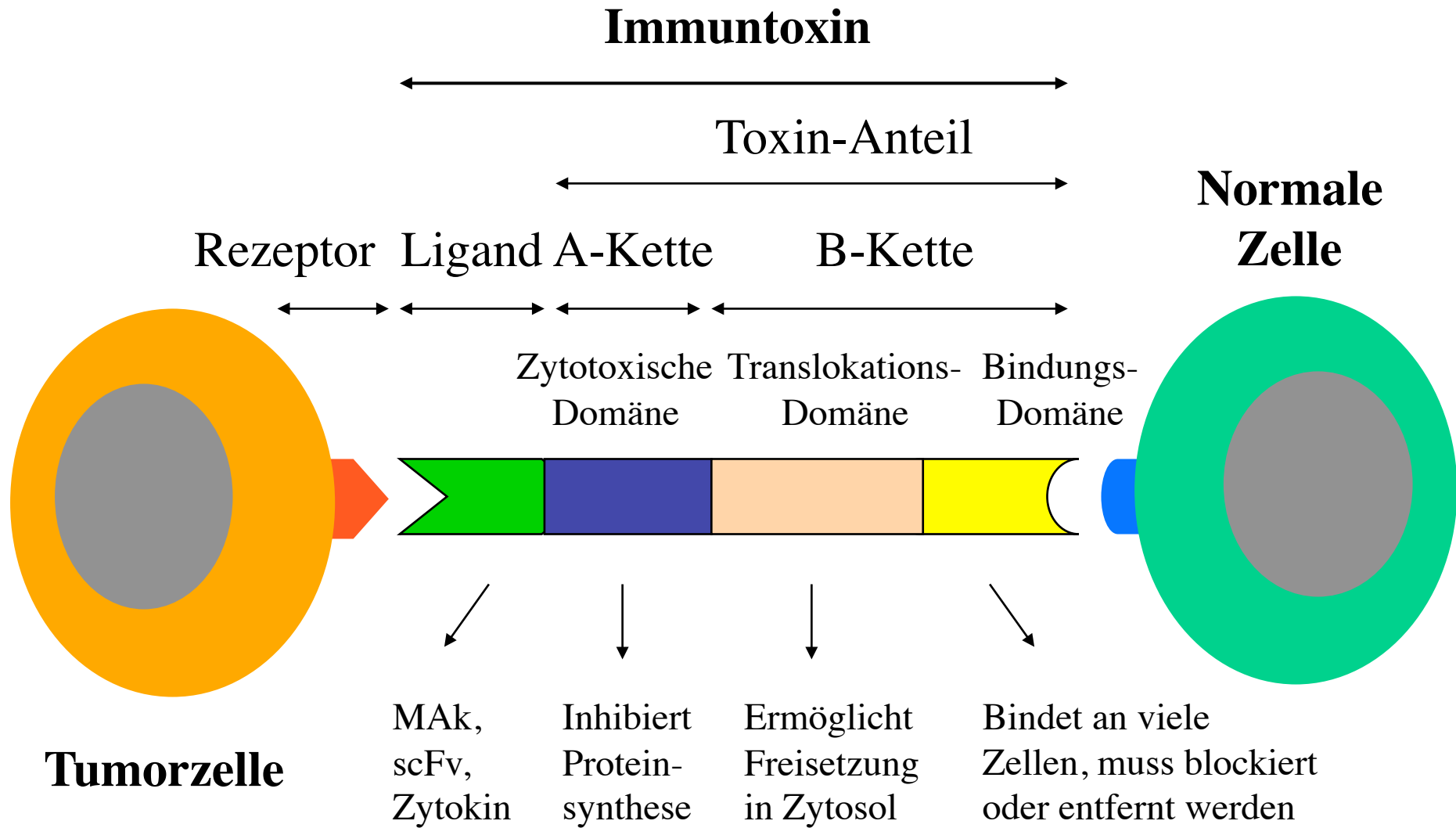


Immunotoxine

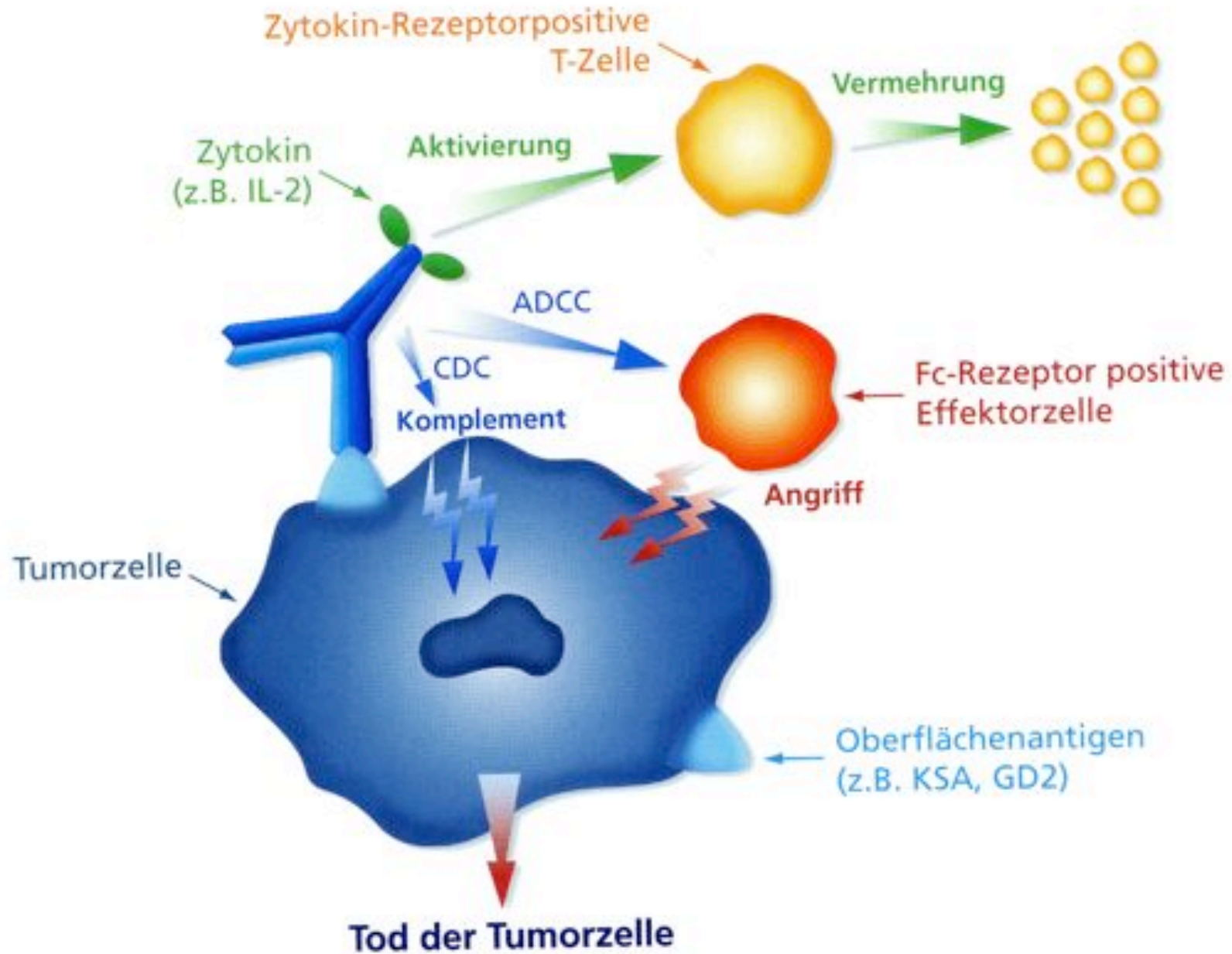


Ricin

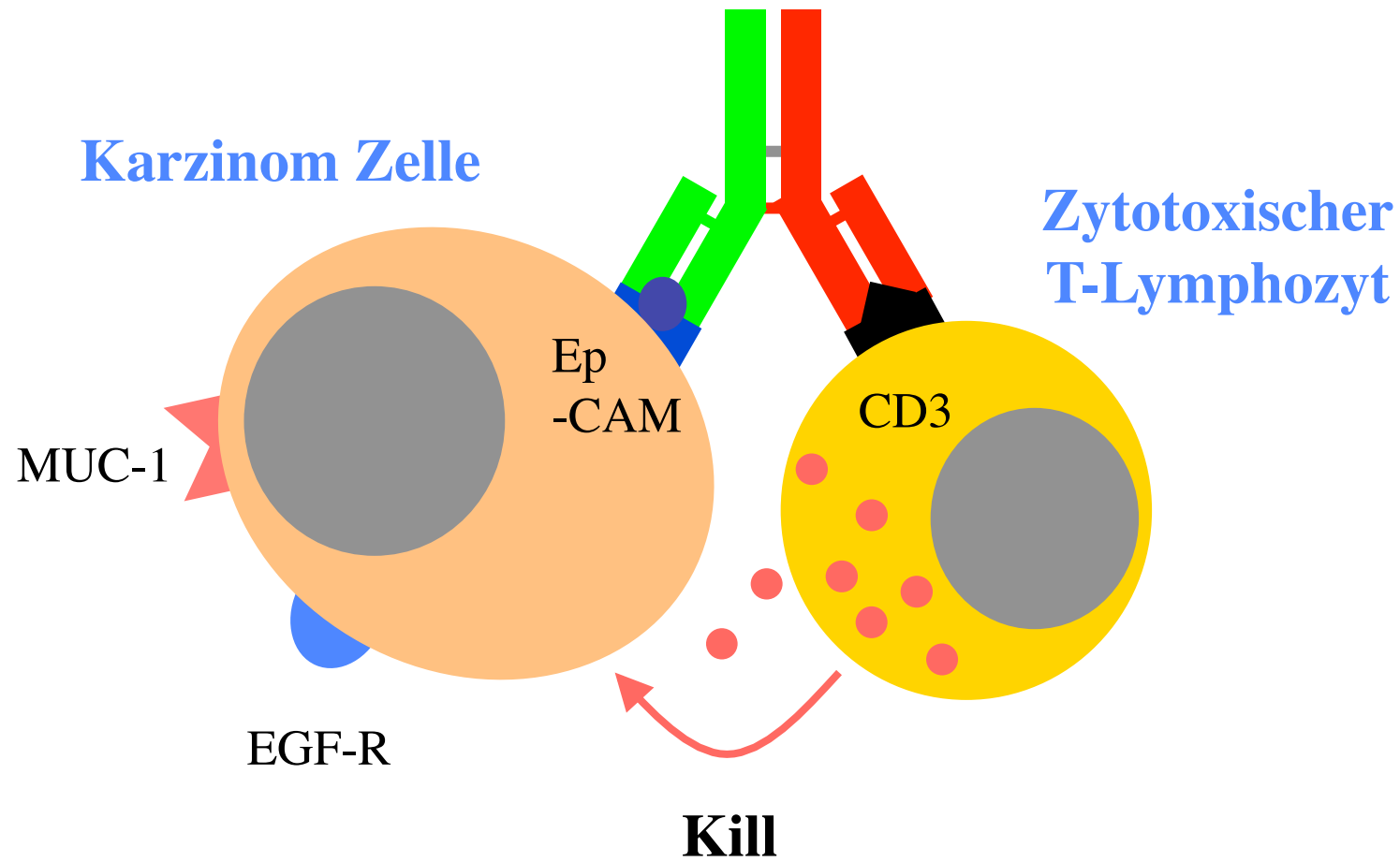


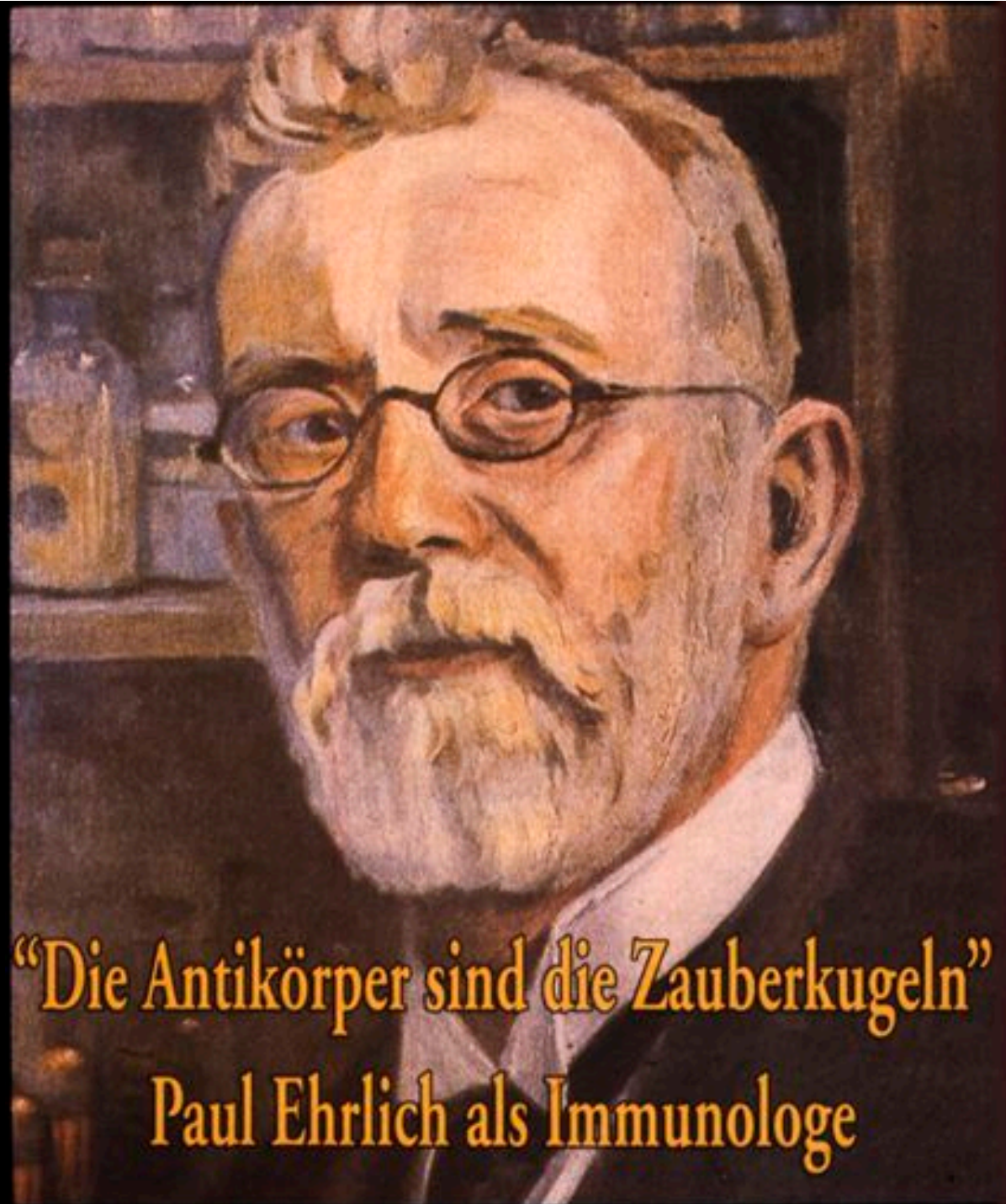


Immunzytokine



Bispezifischer Antikörper
HEA125xCD3





“Die Antikörper sind die Zauberkugeln”

Paul Ehrlich als Immunologe