



Anke S. Busemann (Autor)

Untersuchungen zur Synthese von Hapten-Membrananker-Konjugat für eineneuartige Tumor-Immuntherapie

Anke Susanne Busemann

**Untersuchungen zur Synthese von Haptenen
und einem Hapten-Membrananker-Konjugat
für eine neuartige Tumor-Immuntherapie**



Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/3327>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentzsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,
Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>

1 Einleitung

Die Schlagzeile "Im Jahr 2000 erlag jeder vierte Gestorbene in Deutschland einem Krebsleiden" macht deutlich, wie viele Menschen mittlerweile an bösartigen Neubildungen erkrankt sind und welchen Stellenwert damit die Entwicklung von erfolgreichen Therapien gegen maligne Tumore hat. Krebs ist seit der Jahrhundertwende als Todesursache in den Statistiken der Industrieländer vom siebten (3%) auf den zweiten Platz (25%) vorgerückt und wird an Häufigkeit nur noch von den Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit 47% übertroffen. Dies ist in erster Linie auf die Veränderung der Altersstruktur zurückzuführen. Durch die Entwicklung immer besserer Impfstoffe und Antibiotika konnten ehemals tödliche Infektionskrankheiten so weit zurückgedrängt werden, dass die mittlere Lebenserwartung seit Beginn des letzten Jahrhunderts kontinuierlich gestiegen ist. Im Bezug auf bösartige Neubildungen bedeutet dies, dass beispielsweise über 70% der Krebserkrankungen erst im Alter von über 60 Jahren diagnostiziert werden.

Tab. 1.1: Auszug aus der Todesursachenstatistik des Jahres 2000 (* Vorläufige Ergebnisse).¹

Todesursachen	2000*		
	Insgesamt	männlich	weiblich
Insgesamt	838 796	388 981	449 815
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	468 200	201 600	266 600
Krebs-Erkrankungen, darunter besonders:	211 000	109 700	101 300
Verdauungsorgane		35 000	34 800
Atmungsorgane		30 900	–
Brustdrüse		–	17 900
Krankheiten des Atmungssystems	51 800	27 100	24 700
Krankheiten der Verdauungsorgane	40 700	21 000	19 700

Die Krebstherapie hat in den vergangenen Jahren zwar erhebliche Fortschritte gemacht, jedoch ist eine erfolgreiche Standardtherapie noch nicht verfügbar. Knapp die Hälfte der Patienten, bei denen ein Krebsleiden diagnostiziert wird, überleben den darauffolgenden Zeitraum von fünf Jahren nicht. Günstige Prognosen von 75% – 90% gibt es dabei für Lippenkrebs, das maligne Melanom der Haut und den Hodenkrebs, wohingegen nur 10% der Patienten mit Speiseröhrenkrebs, Krebs der Bauchspeicheldrüse oder Lungenkrebs diesen Zeitraum überleben.² Seit den 70er Jahren zeigt sich insgesamt jedoch eine Verbesserung der Überlebensrate, da Krebsarten wie Magenkrebs mit schlechter Prognose durch frühzeitige Diagnosemöglichkeiten mittlerweile rückläufig sind.

Das Ziel in der Bekämpfung von Tumorerkrankungen ist somit die Entwicklung eines Therapieansatzes, der selektiv nur auf die Tumorzellen gerichtet ist, um die Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten. Die vorliegende Arbeit wurde in Zusammenarbeit mit der Abteilung der Immunologie der Universität im Rahmen eines solchen Konzeptes erstellt.

2 Die Krebsproblematik - Therapiekonzepte

2.1 Allgemeine Grundlagen

In den letzten zwanzig Jahren hat die Forschung eine Vielzahl neuer Erkenntnisse über die grundlegenden Prozesse maligner Krebserkrankungen gewonnen. Kennzeichen der Malignität von Tumoren ist ein unkontrolliertes, infiltrierendes, destruierendes und metastasierendes Wachstum. Das bedeutet, dass der maligne Tumor ständig wächst (*unkontrolliert*), sich nicht an Gewebegrenzen hält, sondern in Organe und Gefäße einbricht (*infiltriert*), bei diesem Wachstum das ursprüngliche Gewebe zerstört (*destruiert*) und an anderen Stellen des Organismus Tochtergeschwülste bildet (*metastasiert*). Da die Krebszellen von körpereigenen Zellen abstammen, müssen sie grundlegende Änderungen hinsichtlich ihres Genotyps und dadurch bedingt auch ihres Zellaufbaus durchlaufen haben. Allerdings sind die genauen Mechanismen der Initiierung und des Verlaufs einer Tumorerkrankung noch nicht vollständig aufgeklärt. Man unterteilt die Vorgänge, die zur Entstehung bösartiger Geschwülste führen, in drei Abschnitte:

1. Initiation, 2. Promotion und 3. Progression

Als Auslöser (Initiator) der meisten Entartungen kommt eine Vielzahl von Faktoren in Betracht. Sie alle bedingen eine Änderung der genetischen Information in der Krebszelle:

Tab. 2.1: Ursachen der Entstehung von Krebserkrankungen.

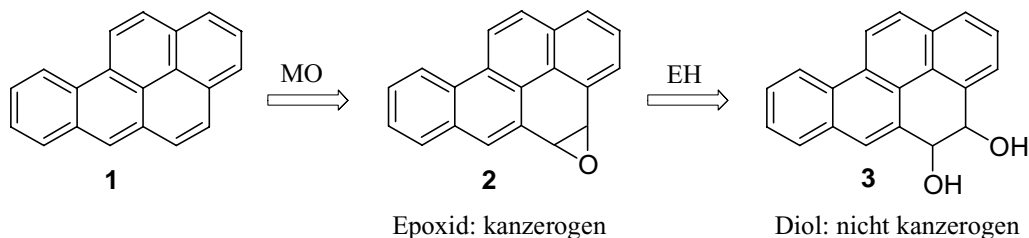
Einteilung	Ursachen	häufige Manifestationsformen/-orte
chemisch	• Zigaretten	Lunge, Kopf/Hals, Blase, Zervix, Pankreas
	• Anilin	Blasenkarzinom
	• Benzol	akute myeloische Leukämie
	• Aflatoxin	primäres Leberkarzinom
	• Alkohol	Leber, Ösophagus, Kopf/Hals-karzinome
physikalisch	• ionisierende & UV-Strahlen	Hauttumoren
chronische Entzündungen	• <i>Colitis ulcerosa</i>	Kolonkarzinom

Tab. 2.1: Fortsetzung

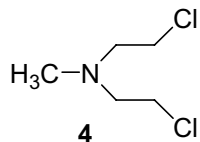
Einteilung	Ursachen	häufige Manifestationsformen/-orte
Viren	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis-B und -C • Epstein-Barr Virus • humane Papillomaviren 	Leberzellkarzinom Lymphome Zervixkarzinom
Bakterien	• <i>Helicobacter pylori</i>	Magenlymphom/-karzinom
Immundefekt	• angeboren / erworben	Lymphome, Hautkarzinome

Zu den chemischen Karzinogene, Stoffen, die Krebs hervorrufen, zählen vor allem polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe, ungesättigte aliphatische halogenierte Kohlenwasserstoffe, aromatische Amine, Nitrosamine, alkylierende Substanzen, Asbest, Arsen und Schwermetalle wie z. B. Chrom und Cadmium.³ Dabei unterscheidet man Präkanzerogene bzw. sekundäre Kanzerogene wie Benzo[a]pyren **1** (Vorkommen: Teer, Autoabgas, Ruß), bei denen erst die entsprechenden Metabolite (siehe **2**) krebserzeugend sind, von primären Karzinogenen wie Stickstofflost **4**, die als solche eine krebserzeugende Wirkung besitzen, im angeführten Beispiel die DNA alkylieren.

Benzo[a]pyren:



Stickstofflost:



MO = Monooxygenase
EH = Epoxidhydratase

Abb. 2.1: Sekundäre und primäre Karzinogene.

Auf molekularbiologischer Ebene spielt das Gleichgewicht zwischen zwei Klassen von Genen eine wichtige Rolle bei der Krebsentstehung. Dies sind zum einen Proto-Onkogene (Zellteilungs- und Wachstumsregulatoren) und zum anderen Tumor-Suppressor-Gene (z. B. p53⁴). Kommt die Zell-DNA mit einem oder mehreren kanzerogenen Stoffen in Kontakt, so treten Mutationen, d. h. irreversible Veränderungen in der Zelle auf. Das Proto-Onkogen wird

dadurch zum Onkogen und regt die Zelle zur übermäßigen Vermehrung (*Zellreplikation*) an. Die Tumor-Suppressor-Gene, welche durch Regulation bestimmter Proteine normalerweise das Zellwachstum hemmen, werden durch die Punktmutationen funktionsuntüchtig und wirken im Fall von p53 zukünftig als potentes Onkogen.

Tritt eine der genannten Veränderungen auf, geht das normale Zellteilungsvermögen verloren, und es kommt zu unkontrollierten Zellvermehrungsprozessen sowie einem ungehemmten, progressiven Wachstum der Zellen. Dieser Vorgang setzt, aktiviert durch ein Promotionsereignis, oft erst nach einer längeren Latenzphase ein. Im weiteren Verlauf können über die Blutbahn oder das lymphatische System Teile des Tumorgewebes fortgeschwemmt werden und in entfernten Körperregionen Tochtergeschwülste (Metastasen) ausbilden.

2.2 Verschiedene Ansätze zur Tumorthherapie⁵

Bis heute bedient sich die Tumorthherapie hauptsächlich drei traditioneller Behandlungsmethoden. Zunächst wird, an operativ zugänglichen Organen, der größte Teil der soliden Tumormasse chirurgisch entfernt, gegebenenfalls unter Mitentfernung der regionären Lymphknoten. Wird zur Erhaltung eines Organs (z. B. Brusterhaltung bei Mammakarzinom) keine großzügige Resektion des gesunden Gewebes vorgenommen, wird zur Nachbehandlung je nach Tumortyp eine Chemotherapie und/oder Radiotherapie (Strahlenbehandlung) eingesetzt (siehe Erläuterungen unten). Außerdem kommen Chemotherapeutika zum Einsatz, um nicht entfernbare oder nicht entdeckte Metastasen zu behandeln. Bei allen drei Therapieformen unterscheidet man zwischen einer kurativen Therapie, bei der das Behandlungsziel die vollständige Heilung ist, und einer palliativen Therapie, die die Linderung der Beschwerden bzw. eine geringfügige Lebensverlängerung zum Ziel hat.

- *Chemotherapie*

Bei dieser Therapieform finden Substanzen mit antiproliferativen Eigenschaften (Zytostatika) Verwendung, die sich schnell teilende Zellen in verschiedenen Stadien des Zellzyklus angreifen. Da auch Knochenmark-, Haarwurzels- und Schleimhautzellen eine erhöhte Zellteilungsrate aufweisen, wirken Zytostatika allerdings nicht spezifisch gegen Tumorzellen. Nach ihrer Zerstörung sind Anämien (Blutarmut), Haarausfall, Durchfall und Übelkeit die Folge. Die dosislimitierende Knochenmarktoxizität kann heute umgangen werden, indem vor der Behandlung Blutstammzellen entnommen, kultiviert und nach