

Wer neue Heilmittel scheut, muss alte Übel dulden.

FRANCIS BACON (1561-1626)

1. Passive Immunisierung – die klassische Antikörpertherapie

Die **passive Immunisierung** ist die älteste Antikörpertherapie und wird auch heutzutage noch eingesetzt. Vor der Entdeckung und dem Einsatz von Antibiotika in den Dreißiger Jahren, waren sie die einzige gegen Infektionskrankheiten wirkende Medizin. Bei der passiven Immunisierung werden einer Person die schon erkrankt ist, Antikörper gegen die Erkrankung hervorrufenden Antigene gegeben. Da die verabreichten Antikörper wieder abgebaut werden, baut sich kein lang anhaltender Schutz gegen die Krankheit, wie bei der aktiven Immunisierung, auf. Die Halbwertszeit verabreichter Antikörper liegt bei 2-3 Wochen.

Eine Antikörpergabe erfolgt heutzutage beispielsweise bei größeren Verletzungen um gegen einen potentiellen Infekt mit *Clostridium tetani* entgegenzuwirken. Bis in die Sechziger Jahre wurden Pferdeantikörper gegen das Tetanustoxin verabreicht, mittlerweile injiziert man menschliche Antikörper gegen dieses Toxin. Neben der Gabe von Immunglobulinen wird jedoch gleichzeitig eine aktive Immunisierung durchgeführt: Der Patient bekommt also simultan ein abgeschwächtes aber noch immunogenes Tetanustoxin-Derivat (Toxoid) verabreicht und bildet daraufhin gegen dieses aktiv Antikörper. Bis zur selbstständigen Bildung von Immunglobulinen ist er durch die passive Immunisierung geschützt. Auch heutzutage ist man jedoch auch auf Pferdeantikörper angewiesen. So werden sie bei **Botulismus**, einer häufig tödlich verlaufenden Krankheit die durch das Botulinumtoxin (Botox) von *Clostridium botulinum* ausgelöst wird, eingesetzt. Die Antikörper wirken dabei als „Gegengift“ (Antitoxin) und können durch Bindung an Botox-Moleküle diese inaktivieren.

1.1 Welche Nachteile hat die Verabreichung von Pferdeantikörpern statt menschlichen Antikörpern?

1.2 Wie werden menschliche Antikörper als Wirkstoff produziert?

Antikörpergaben helfen nicht nur gegen Infekte durch bestimmte Bakterien und deren Toxine, sondern werden auch bei Virusinfektionen eingesetzt. Dazu schreibt die englische Wikipedia: *„During a 1995 Ebola virus outbreak in the Democratic Republic of Congo, whole blood from recovering patients, and containing anti-Ebola antibodies, was used to treat eight patients, as no effective means of prevention or treatment currently exists. Only one of the eight infected patients died, compared to a typical 80% Ebola mortality, which suggested that antibody treatment may contribute to survival. Immunglobulin has been used to both prevent and treat reactivation of the herpes simplex virus (HSV), varicella zoster virus, Epstein-Barr virus (EBV), and cytomegalovirus (CMV).“* **Rekonvaleszenten** sind auch bei Lassa-Fieber die einzige Behandlungsmöglichkeit mit einer gewissen Erfolgsaussicht.

Auch bei der COVID19-Pandemie wurden die Antikörper im Serum frisch genesener Patienten (*Rekonvaleszenten*) erfolgreich therapeutisch eingesetzt.

2. Monoklonale Antikörperwaffen gegen Tumoren – Zellgifte mit Postleitzahl

Bei zahlreichen Tumoren kommt es zu einer **Überexpression von Wachstumsfaktorrezeptoren** (*epidermal growth factor receptor, EGFR*). Beim Darmkrebs ist beispielsweise EGFR bei 80 % der Krebszellen überexprimiert, tritt also an den Krebszellmembranen deutlich häufiger auf als bei den Membranen umliegender Gewebezellen. An solche Rezeptoren binden bestimmte chemische Signale, so genannte **Wachstumsfaktoren**, die sich in der Gewebsflüssigkeit befinden. Nach Bindung von Wachstumsfaktoren werden durch Signalkaskaden (Signalverstärkungsschritte) der Zellstoffwechsel angeregt. Es konnten einige monoklonale Antikörper entwickelt werden, die spezifisch an solche Rezeptoren binden. *Cetuximab* (Handelsname: Erbitux®), bindet an den EGFR von Darmkrebszellen. *Trastuzumab* (Handelsname: Herceptin®) bindet an den Humanen Epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor, der auf den Tumorzellen von ca. 25 % von Brustkrebspatientinnen überexprimiert ist.

Die Antikörper greifen also gezielt Tumorzellen an und führen im Rahmen der Immunreaktion zu deren Tod bzw. Inaktivierung. Durch die Bindung wird darüber hinaus die Aktivierung des Rezeptors und das nachgeschaltete Signalleitungssystem gehemmt, wodurch sowohl die Invasion der Tumorzellen in gesundes Gewebe als auch die Ausbreitung der Tumore in neue Körperregionen (Metastasierung) vermindert werden.

2.1. Welche Bedeutung hat die Endung „...mab“, z.B. Cetuximab? (Tipp: Abkürzung eines englischen Schlagworts)

2.2. Schaden monoklonale AK wie Cetuximab auch gesundem Körpergewebe? Begründen Sie!

3. Konjugation von monoklonalen Antikörpern an Cytotoxine und an Radionuklide

Man kann monoklonale Antikörper auch nutzen, um cytotoxische Waffen an den Ort zu befördern, wo sie ihre Wirkung entfalten sollen, also in die unmittelbare Nähe zu Krebszellen.

1. Radioimmuntherapie: Der strahlende Erfolg gegen Krebs!

Die **Radioimmuntherapie** stellt eine neue Art der Krebsbehandlung dar. Anders als die *Chemotherapie*, die unspezifisch alle sich in Teilung befindenden Zellen schädigt – so z.B. auch die Bildungszellen der Haare oder die Schleimhautzellen von Mund, Magen und Darm –, geht die Radioimmuntherapie nur gegen eine ausgewählte, spezifische Zellart vor.

Dazu ist es notwendig, eine Oberflächenstruktur zu finden, die nur auf dieser Zellart vorkommt. Anschließend muss für genau diese Struktur ein monoklonaler Antikörper hergestellt werden. Für eine besondere Form des Lymphdrüsenkrebs (Non-Hodgkin-Lymphom), bei der eine B-Zelle entartet ist, ist dies mit der CD20-Oberflächenmolekülen gelungen. Solche charakteristische Oberflächenmoleküle von spezifischen Zelltypen werden auch **Zellmarker** genannt. An den entsprechenden monoklonalen Antikörper gegen das CD20-Oberflächenmolekül, wird ein β -strahlendes Radioisotop angekoppelt. Dies geschieht mithilfe eines chemischen Zwischenmoleküls, das beide Komponenten verbindet.

Auf diese Weise hat man eine Therapieform geschaffen, die aufgrund des Antikörpers zielgerichtet und selektiv die gewünschte Zellart überall im Körper aufspürt und gleichzeitig in der Lage ist, diese Zellen im Körperinneren, direkt am Zielort zu bestrahlen. Dadurch erhalten die Tumorzellen eine hohe Strahlendosis, umliegendes, gesundes Gewebe wird aber maximal geschont.

Durch den so genannten **Kreuzfeuereffekt** werden auch für den Antikörper schlecht zugängliche Tumorzellen, wie z.B. Lymphomzellansammlungen in den Lymphknoten, oder solche die das CD20-Antigen nicht auf ihrer Oberfläche tragen, durch die Strahlung erfasst und vernichtet. Durch die unmittelbare Nähe der Strahlenquelle zu den Zielzellen benötigt man im Vergleich zur externen Strahlentherapie eine **geringere Strahlungsintensität**, was zu einer viel besseren Verträglichkeit führt.

Auch eine Kopplung des Antikörpers an andere zytotoxische Stoffen (Chemotherapeutika) ist möglich, solche Konjugate werden **Immuntoxine** genannt. In der **Radioimmundiagnostik** werden solche monoklonalen Antikörper an möglichst kurzlebige Gammastrahler gekoppelt. So lassen sich Krebszellnester und Metastasen mit z.B. **Gammakameras** sichtbar machen bzw. nachweisen.

3.1 *Weshalb werden in der Radioimmuntherapie die Antikörper hauptsächlich mit β -Strahlern gekoppelt, seltener mit α -Strahlern aber i.d.R. nicht mit γ -Strahlern?*

3.2 *Warum verwendet man in der Radioimmundiagnostik Gammastrahler? Warum verwendet man Nuklide mit Halbwertszeiten von wenigen Stunden bis wenigen Tagen (z.B. ^{123}I : 13,25 h, $^{99\text{m}}\text{Tc}$: 6,01 h)?*



Abbildung : Gammakamera Quelle: commons.wikimedia.org

Monoklonale Antikörper aus Pflanzen: PLANTibodies

ZMapp ist eine Kombination von Antikörpern, die als passive Immunisierung gegen das Ebolavirus erfolgreich in Tierversuchen getestet wurden. ZMapp wurde während der Ebolafieber-Epidemie 2014 ohne die üblicherweise notwendigen vorherigen randomisierten klinischen Studien an Menschen eingesetzt, was von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) aus ethischen Gründen auch befürwortet wurde.

ZMapp besteht aus einem Gemisch dreier humanisierter, neutralisierender und monoklonaler Antikörpern. Sie werden intravenös verabreicht. ZMapp wird durch grüne Gentechnik in Tabakpflanzen erzeugt, wobei virale Vektoren zum Einsatz kommt. Viele Hoffnungen ruhen darauf, dass durch die im Vergleich zur *roten Gentechnik* relativ preisgünstige *grüne Gentechnik* auch in Entwicklungsländern die Patienten von monoklonalen Antikörpern medizinisch profitieren können

Quellen:

- deutsche und englische wikipedia zu den entsprechenden Stichwörtern. Die **freie* Enzyklopädie
- <https://bio.libretexts.org>. **Freie* Lehrbücher für jedermann. Lehrwerk: Microbiology von OpenStax. Kapitel: 20: Laboratory Analysis of the Immune Response

1.1 Pferde-AK werden durch das Immunsystem bekämpft. Die Halbwertszeit nach Verabreichung ist damit wesentlich kürzer als die humaner AK.

1.2 Aus www.wikipedia.de (Stichwort: Impfung): „Hierzu verwendet man bevorzugt gentechnologisch auf Zellkulturen hergestellte menschliche monoklonale Antikörper, oder, soweit solche nicht zur Verfügung stehen, Extrakte aus dem Blut von Menschen, die die betreffende Infektionskrankheit (ungewollt) durchgemacht haben, oder aus dem Blut von Tieren, die gezielt mit dem Erreger infiziert worden waren.“

2.1 fehlt noch

2.2 fehlt noch

3.1 α -Strahlen hätten eine zu kurze Reichweite und würden nicht durch den Kreuzfeuereffekt umliegende Krebszellen schädigen. γ -Strahler hätten eine zu große Reichweite und würden nicht nur lokal begrenzt wirken. γ -Strahler werden z.B. in der Radioimmundiagnostik eingesetzt und können leicht auch außerhalb des Körpers detektiert werden.

3.2 Sie sind auch außerhalb des Körpers gut zu detektieren. Um die Strahlungsbelastung zu minimieren, werden möglichst hochradioaktive Nuklide eingesetzt. Sie zerfallen in nur kurzer Zeit vollständig und erzeugen in dieser Zeit ein hohes Messignal hoher Intensität (gamma-Strahlung). Es müssen deshalb auch nur kleine Mengen Radionuklid verabreicht werden.