

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 oder infiziert ist, Antikörper gegen die Erkrankung hervorgerufenen Antigene gegeben. Eine Antikörpergabe erfolgt heutzutage häufig auch als **Postexpositionsprophylaxe**, beispielsweise wenn man in einen rostigen Nagel getreten ist, um **Wundstarrkrampf (Tetanus)**, ausgelöst durch das ubiquitär verbreitete *Clostridium tetani* prophylaktisch zu unterbinden.

Da die verabreichten Antikörper wieder abgebaut werden, baut sich kein lang anhaltender Schutz gegen die Krankheit, wie bei der aktiven Immunisierung, auf. Heutzutage werden fast ausschließlich monoklonale menschliche Antikörper verwendet. Ihre Halbwertszeit liegt bei 2-3 Wochen. In den seltenen Ausnahmen, in denen man noch auf Tierantikörper angewiesen ist, werden diese nach der Aufreinigung chemisch so modifiziert, dass sie eine längere Halbwertszeit im menschlichen Organismus besitzen. So spaltet man aus den Pferdeantikörpern, die gegen das Botulinum-Toxin (Botox) eingesetzt werden, die konstanten Regionen (FC-Regionen) chemisch ab. Die Antikörper wirken als „Gegengift“ (Antitoxin) und können durch Bindung an das Botulinum-Toxin (Botox-Moleküle) diese inaktivieren.

Botox kann beispielsweise durch eine Infektion mit *Clostridium botulinum* in größeren Mengen im Körper freigesetzt werden (*Botulismus*).

**1.1 Wie ist die geringere Halbwertszeit von unmodifizierten Pferdeantikörpern zu erklären?**

**1.2 Wie werden menschliche Antikörper 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. Immunoglobulin 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 Lassafieber die einzige Behandlungsmöglichkeit mit einer gewissen Erfolgsaussicht.

Auch in den Anfängen der COVID19-Pandemie, als es noch keine Impfstoffe gab, wurden isolierte Antikörper aus dem 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 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)**

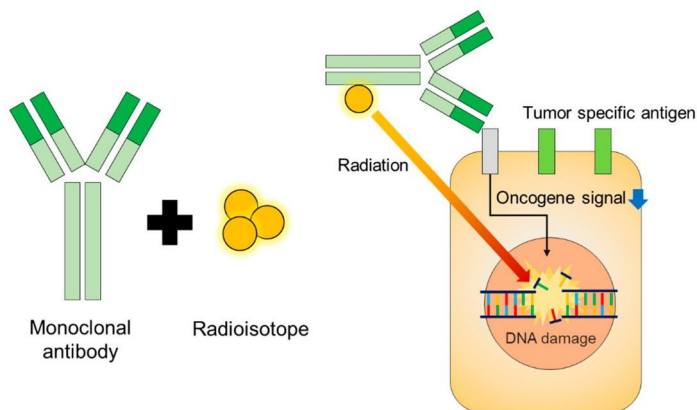
**2.2. Schaden monoklonale AK wie Cetuximab auch gesundem Körpergewebe? Begründen Sie!**

### 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: Strahlender Erfolg gegen Krebs

Das große Problem der klassischen Chemotherapie ist, dass sie alle sich in Teilung befindenden Zellen schädigt, vor allem aber die mit hoher Teilungsaktivität. Das sind neben den Tumorzellen beispielsweise auch die Zellen in den Haarfollikeln oder die blutbildende Zellen. Haarausfall und die Blutarmut (Anämie) sind die Folge. Die **Radioimmuntherapie** hingegen geht nur gegen ausgewählte Zellarten vor. Ist ein charakteristisches Oberflächenmolekül bekannt, so kann man einen monoklonalen Antikörper dagegen entwickeln und mit einem Radioisotop verknüpfen (**konjugieren**):

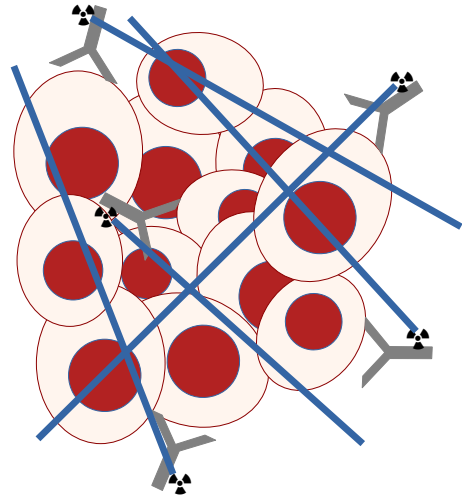


**Abb. 3.1:** Prinzip der Radioimmuntherapie wikicommons. Autorenteam

Hierzu verwendet man  $\alpha$ - und  $\beta$ -strahlende Radioisotope, die gerade eine geeignete Reichweite von wenigen Millimetern-Zentimetern besitzen. Sie schaden maximal dem Tumor schonen aber gleichzeitig das gesunde umgebende Gewebe. Die Konjugation erfolgt mithilfe von Zwischenmolekülen. Die Schädigung erfolgt durch die ionisierende Strahlung, die beim radioaktiven Zerfall frei wird. Sie führt beispielsweise zu Einzel- und Doppelstrangbrüchen in der DNA.

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 durch die Strahlung erfasst und vernichtet.



**Abb. 3.2:** Kreuzfeuereffekt. Quelle: eigenes Werk

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.

#### 2. Radioimmundiagnostik

In der **Radioimmundiagnostik** werden solche monoklonalen Antikörper an möglichst kurzlebige Gammastrahler gekoppelt. Gammastrahlung zeichnet sich durch riesige Reichweiten aus, die auch die dicksten Gewebe durchdringt. So lassen sich Krebszellnester und Metastasen mit speziellen **Gammakameras** sichtbar machen.



**Abb. 3.3:** Eine Gammakamera Quelle: wikicommons. Autor: Drehreg01

#### 3. Konjugation an Zellgifte

Auch eine Kopplung des Antikörpers an andere zytotoxische Stoffen (Chemotherapeutika) ist möglich, solche Konjugate werden **Immuntoxine** genannt.

Quellen:

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

## Lösungshinweise

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](http://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  $\alpha$ -Strahlen hätten eine zu kurze Reichweite und würden nicht durch den Kreuzfeuereffekt umliegende Krebszellen schädigen.  $\gamma$ -Strahler hätten eine zu große Reichweite und würden nicht nur lokal begrenzt wirken.  $\gamma$ -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.