

«Krebszellen sind clever», sagte Dr. Heidi Lane vor zwei Wochen an der Pharmakologietagung in Bern, und sie weiss wovon sie spricht. Schliesslich war sie als ehemalige Mitarbeiterin bei Novartis an der Entwicklung von Imatinib beteiligt. Diese erste «magic bullet» gegen chronisch myeloische Leukämie (CML) rief zu Recht euphorische Begeisterung unter Patienten wie Ärzten hervor. Damit verbunden war die Hoffnung auf weitere zielsichere Anti-Krebs-Waffen mit vergleichbarer Durchschlagskraft. Aber so einfach lassen sich lebende Systeme eben doch nicht austricksen. Selbst in dem vermeintlich klaren Fall der CML klappt es nicht vollständig, obwohl hier eine exakt definierte Mutation zu einem ganz bestimmten Protein führt, dessen Aktivität von dem



Wirkungen zu nennen. Auch aus einem weiteren Grund ist es mit dem Abschiessen zellulärer «targets» so eine Sache. Selbst wenn man bestimmte Rezeptoren oder typische Kinasen in Tumoren findet, heisst das noch lange nicht, dass die Krebszelle diese auch unbedingt zum Überleben braucht. Zellen sind keine Schmalspur-Automaten, die nur auf eine einzige Art und Weise

Zielsicher und doch daneben

Medikament blockiert wird. Bei jedem zehnten Patienten schlägt Imatinib trotzdem nicht an und bei jedem fünften werden die CML-Zellen mit der Zeit resistent.

Ähnlich wie bei dem Wechselspiel zwischen Bakterien und Antibiotika findet die Evolution auch bei Krebszellen immer neue Wege für das Weiterleben unter veränderten Bedingungen: ein ständiger Wettlauf, bei dem Krebsforscher hoffen, wenigstens einen kleinen Schritt voraus zu sein. In der Regel hasten sie hinterher und sehen sich obendrein immer wieder mit unerwarteten Phänomenen konfrontiert. So starben Kolonkarzinompatienten früher, nachdem man ihnen gleich zwei der neuen Onkologika anstelle nur einer solchen Substanz verabreicht hatte (mehr dazu auf Seite 132).

Kliniker wissen, dass auch die Zielgenauigkeit der neuen Onkologika zu wünschen übrig lässt. Ihr Nebenwirkungsspektrum reicht von opportunistischen Infektionen über Hautreaktionen bis hin zu Gefässproblemen, Muskelkrämpfen und Kardiotoxizität, um nur einige der unerwünschten

funktionieren können. Sie haben Mittel und (Um-)Wege parat. So berichtete Heidi Lane in Bern, dass die Blockade eines zentralen Proteins für die Zellteilung wie gewünscht zwar alle weiteren folgenden Signalschritte unterbindet (und damit das Tumorwachstum), daraufhin aber ein anderes Regulationsprotein eine Ebene weiter oben in der Signalkaskadenhierarchie seine Aktivität steigert und auf Umwegen die Zellteilung erneut anfacht. Wohlgemerkt: Das kann passieren, muss aber nicht. Warum das so ist, weiss noch niemand.

Das alles hindert Marketingstrategen freilich nicht daran, ihre teuren Produkte unverdrossen als heilsbringende «targeted therapy» anzupreisen – gerade so, als ob alle anderen Therapien keine Ziele hätten. So faszinierend die Erkenntnisse der Molekularbiologie, ihre rasche Anwendung in der Klinik und erste Erfolge auch sind, etwas mehr Bescheidenheit beim Anpreisen der «biologicals» ist sicher angebracht.

Renate Bonifer