

August 2001
Nr. 60

Der Verein «Forschung für Leben» informiert:

Neue Entwicklungen in der Krebstherapie:

Zielgerichtete Tumoransteuerung (Tumor Targeting)

Dr. Gabriella Hänggi
Prof. Dr. Dario Neri

Geschäftsstelle: Goldauerstrasse 47, Postfach, 8033 Zürich
Telefon: 01 365 30 93, Telefax: 01 365 30 80, E-Mail: contact@forschung-leben.ch
Bankverbindung: ZKB Wiedikon, Kto. 1115-1277.952

_____Impressum

Der Verein «Forschung für Leben», gegründet 1990, bezweckt die Information der Bevölkerung über die Ziele und die Bedeutung der biologisch-medizinischen Forschung. Er bringt den Nutzen, aber auch die Gefahren, die sich aus der Forschung ergeben, einfach und klar zur Sprache und baut durch Aufklärung Ängste und Misstrauen ab.

«Forschung für Leben» besteht aus gegen 200 Mitgliedern und Gönnermitgliedern. Die Einzelmitgliedschaft beträgt jährlich Fr. 50.–, die Gönnermitgliedschaft Fr. 500.–.

Bei Interesse oder für weitere Informationen kontaktieren Sie bitte die Geschäftsstelle:
Verein «Forschung für Leben»
Postfach, 8033 Zürich
Geschäftsführerin: Dr. Regula Pfister
Tel. 01 365 30 93, Fax 01 365 30 80
E-Mail: contact@forschung-leben.ch
Internet: <http://www.forschung-leben.ch>

Neue Entwicklungen in der Krebstherapie: Zielgerichtete Tumoransteuerung (Tumor Targeting)

Aus Anlass der Gründung des Departements für angewandte Biowissenschaften der ETH Zürich fand am 25. Februar 2000 ein Symposium* statt, an welchem die Entwicklung neuer Therapeutika gegen Tumorerkrankungen von der Grundlagenforschung bis zur klinischen Einführung dargelegt wurde. Zentrales Thema war dabei die spezifische Zerstörung eines Tumors durch gezielten Transport eines therapeutisch wirkenden Stoffes (z.B. einer radioaktiven Substanz, die durch Emission einer Strahlung die Krebszellen tötet) ins Tumorgewebe. Solche zielgerichtete Transportprozesse bezeichnet man üblicherweise mit dem englischen Ausdruck «tumor targeting». Die Selektivität des Transportprozesses wird durch tumorspezifische Vehikel wie monoklonale Antikörper oder andere Proteine gewährleistet.

Die Chemotherapie in der Krebsbehandlung geht von der Erwartung aus, dass die krebsbekämpfenden Medikamente hauptsächlich die sich schnell ausbreitenden Tumorzellen, nicht jedoch die normalen Zellen, abtöten. Da für eine vollständige und dauerhafte Besserung ein grosser Teil der Tumorzellen abgetötet werden muss, werden vorzugsweise hohe Dosen von Medikamenten verabreicht, die allerdings eine signifikante Toxizität gegenüber proliferierenden nicht bösartigen Zellen aufweisen. Die Entwicklung von selektiveren Krebsbekämpfungsmitteln, die eine höhere Fähigkeit zur Unterscheidung von Tumor- und Nichttumorzellen besitzen, ist möglicherweise das wichtigste Ziel der modernen Krebsforschung. Gezielte Tumoransteuerung, d.h. der zielgerichtete Transport von Molekülen zum Tumorherd, vorzugsweise durch intravenöse Injektionen, ist ein vielversprechender Ansatz in der Tumordarstellung und -therapie. Die Benützung der Antikörper gegen krebspezifische Bestandteile als Transportmittel bietet sich zu diesem Zweck an.

Der Bedarf an noch selektiveren Tumoransteuerungsmitteln und das therapeutische Potential von

tumoransteuernden Antikörpern wird am besten durch die beiden folgenden Beispiele illustriert.

1. Nachdem tumorerkrankten Mäusen *Doxorubicin* (eines der am häufigsten eingesetzten chemotherapeutischen Krebsbekämpfungsmittel) intravenös verabreicht wurde, konnte in Lunge und Leber eine ca. zehnmal wirksamere Akkumulation als im Tumor festgestellt werden [BOSSLET et al.: *Cancer Research* 58 (1998) 1195-1201].

2. Im gleichen Mäusetumormodell aus Beispiel a) können 48 Stunden nach Verabreichung einer intravenösen Injektion für einen Tumormarker spezifische Antikörperfragmente hoher Affinität bis zu 100mal wirksamer im Tumor akkumulieren als in normalen Organen [siehe Beispiel in HU et al.: *Cancer Research* 56 (1996) 3055-3061].

— Monoklonale Antikörper als tumorspezifische Vehikel

Ende des 19. Jahrhunderts stellte sich Paul EHRLICH die angewendeten Antikörper als «magische Kugeln» vor, die toxische Mittel an die Tumorstelle beförderten. Dieser Gedanke schien mit der Herstellung der ersten synthetischen monoklonalen Antikörper durch KÖHLER und MILSTEIN im Jahr 1975 unmittelbar vor der praktischen Umsetzung zu stehen. Nachdem sich aber die anfänglichen klinischen Versuche mit diesen Antikörpern als eher enttäuschend herausstellten, mussten noch über 20 Jahre vergehen, bis erstmals ein monoklonaler Antikörper für die Krebsbehandlung zur Verfügung stand. Seit damals sind auf Tumor-Marker (für die Krebszelle charakteristische Zellbestandteile) ausgerichtete monoklonale Antikörper in Verwendung, um solide (festumrissene) Tumoren im Tiermodell (*Abb. 1*) und bei Patienten zielgerichtet anzusteuern. Die ersten klinischen Studien wurden durch die Bildung von Immunität gegen Nagetier-Antikörpern im menschlichen Organismus behindert: ein Problem, das durch die Fortschritte bei der Technik der Proteinherstellung gelöst werden konnte, wie z. B. durch die Produktion von chimärischen Antikörpern

*) Organisatoren: Prof. Dario NERI und Prof. P.A. SCHUBIGER, Department für angewandte Biowissenschaften, ETH Zürich.

pern, die «Antikörperhumanisierung» (s. weiter) und die Konstruktion von echten Humanantikörpern. Zur Zeit gibt es 19 auf der Grundlage von Antikörpern entwickelte Biopharmaka, die entweder in den USA oder Europa zugelassen sind [WALSH: *Nature Biotechnology* 18 (2000) 831-833]. Sechs davon eignen sich für die szintigrafische Tumorerkennung, während drei Antikörper für die Behandlung bestimmter Arten von B-Zellen-Lymphomen (*Rituxan*), Brustkrebs (*Herceptin*) und akuter myeloider Leukämie (*Mylotarg*) zugelassen sind. Man schätzt, dass über 700 monoklonale Antikörper gegenwärtig in der klinischen Prüfung sind, und zwar auf der Grundlage finanzieller Förderung durch mehr als 200 Biotechfirmen.

— *Trastuzumab* zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms

Paul CARTER (Genentech, San Francisco, USA) berichtete in seinem Vortrag über die Entwicklung von *Trastuzumab* (*Herceptin*®), einem monoklonalen Antikörper, der zur Behandlung von Patientinnen mit einem metastasierenden Mammakarzinom mit HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) überexprimierenden Tumoren eingesetzt wird (Abb. 2 oben). Bereits um 1987 war die klinische Bedeutung des Wachstumsfaktor-Rezeptors HER2 erkannt worden, welcher bei 25 bis 30 Prozent der Patientinnen mit einem Mammakarzinom überexprimiert wird und mit einer klinisch ungünstigeren Prognose korreliert ist. Wenig später gelang es, aus Zellen von Mäusen einen monoklonalen Antikörper zu gewinnen, welcher spezifisch gegen das HER2-Protein gerichtet ist und somit die Vermehrung (Proliferation) von HER2 überexprimierenden humanen Zellen selektiv zu inhibieren vermag. Die klinische Anwendung dieses murinen Antikörpers wurde jedoch durch die bei mehrmaliger Verabreichung auftretende Immunreaktion verhindert, weshalb in der Folge ein entsprechender gentechnisch hergestellter «humanisierter» Antikörper entwickelt wurde, der lediglich den antigenbindenden Teil des murinen Antikörpers enthält und im übrigen aus humanen Immunglobulin-Komponenten aufgebaut ist. Dieser als *Trastuzumab* bezeichnete humanisierte Antikörper führt zu einer starken und selektiven Hemmung der Proliferation der HER2 überexprimierenden Mammakarzinom-

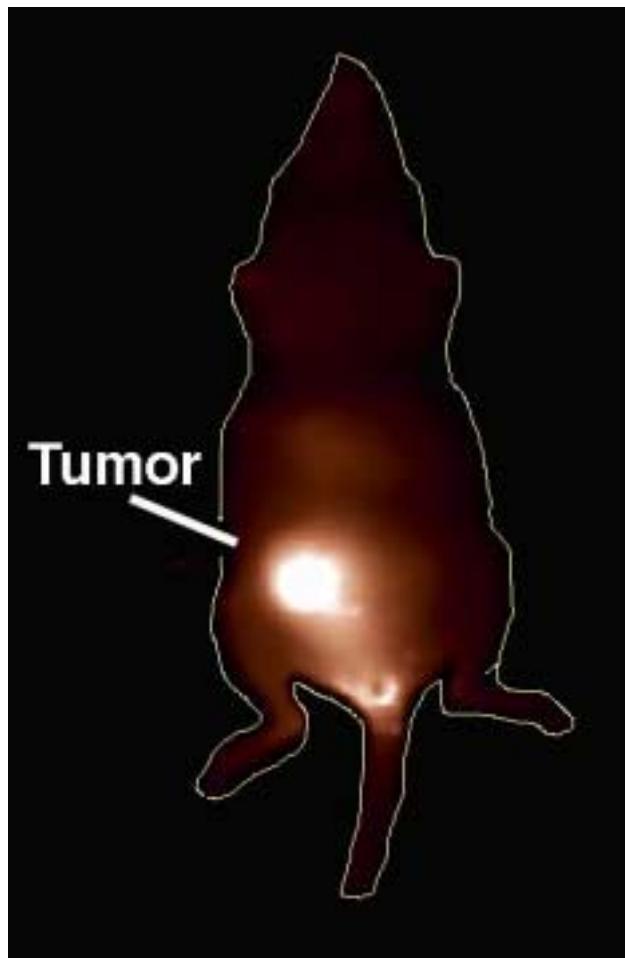


Abbildung 1
Selektive Lokalisierung von fluoreszent gekennzeichneten Antikörperfragmenten bei einer tumorbefallenen Maus, 24 Stunden nach der intravenösen Injektion.

zellen und besitzt überdies eine synergistische Wirkung mit anderen Chemotherapeutika wie *Paclitaxel* oder *Anthrazyklinen*. Die therapeutische Wirksamkeit und Verträglichkeit von *Trastuzumab* bei der Behandlung von Patientinnen mit einem metastasierenden Mammakarzinom mit HER2 überexprimierenden Tumoren konnte mittlerweile in zwei umfangreichen klinischen Studien eindeutig belegt werden.

— Klinische Studien zur Wirksamkeit von *Trastuzumab*

In einer offenen Studie mit 222 Patientinnen, die an einem HER2 überexprimierenden metastasierenden Mammakarzinom litten und bereits mindestens eine Chemotherapie erhalten hatten, führte die Behandlung mit *Trastuzumab* bei 4,1 Prozent der Pati-

entinnen zu einer kompletten Remission und bei 16,7 Prozent der Patientinnen zu einer partiellen Remission, wobei die mittlere Ansprechdauer 9,1 Monate betrug. In einer weiteren Studie mit 469 Patientinnen, die keine vorgängige Chemotherapie gegen ihr metastasierendes Mammakarzinom erhalten hatten, konnte durch die zusätzliche Verabreichung von *Trastuzumab* zu einer Chemotherapie mit *Anthrazyklinen* oder *Paclitaxel* die Gesamtansprechrate gegenüber der alleinigen Chemotherapie von 32 auf 50 Prozent erhöht werden. Darüber hinaus konnte durch die Behandlung mit *Trastuzumab* in Kombination mit einer Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie eine Verlängerung der medianen Zeit bis zur Progression der Erkrankung von 4,6 auf 7,6 Monate sowie eine Erhöhung der 1-Jahres-Überle-

bensrate von 67 auf 78 Prozent erreicht werden. Mit Ausnahme einer erhöhten Inzidenz von Herzfunktionsstörungen bei gleichzeitiger Verabreichung von *Anthrazyklinen* traten unter der Thera-

pie mit *Trastuzumab* keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf, und lediglich bei einer Patientin wurden Antikörper gegen *Trastuzumab* festgestellt. Die gegenwärtigen Forschungsbemühungen

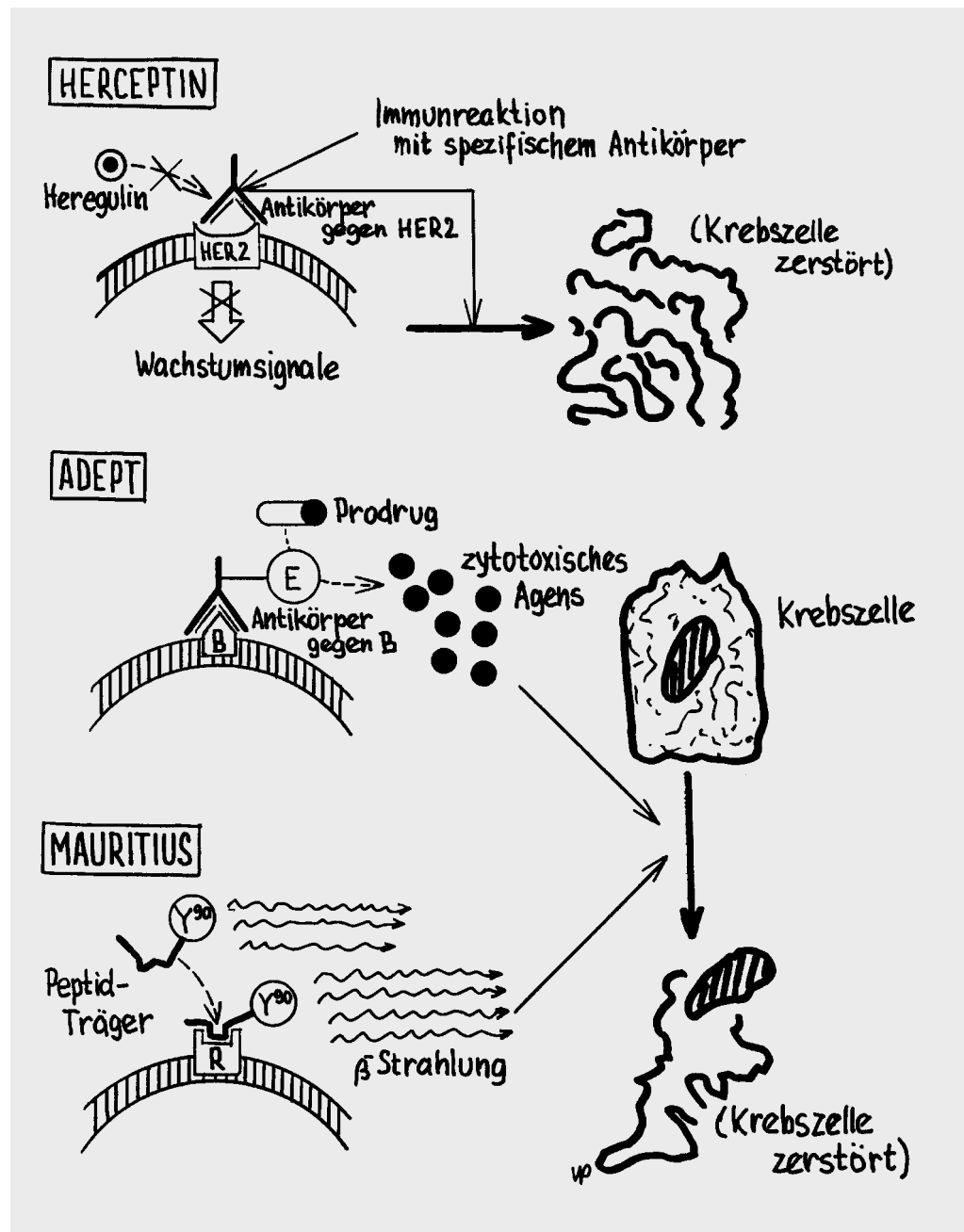


Abbildung 2
 Mechanismen der zielgerichteten Tumoransteuerung: Schematische Darstellung. Links: dargestellt mit vertikaler Schraffierung ist ein Teil der Membran der angesteuerten Krebszelle. Diese Membran trägt verschiedene Proteinkomponenten: einen überexprimierten Wachstumshormon-Rezeptor (HER2), ein tumorselektives Antigen (B) oder einen überexprimierten Somatostatit-Rezeptor (R). Im Fall von Herceptin wird die Zielzelle selbst durch eine Immunreaktion zerstört. In den übrigen zwei Fällen werden durch Trägermoleküle (Antikörper gegen B, Peptid-Trägermolekül) an die Oberfläche fixiert, von wo sie dann umliegende Krebszellen zerstören. Die Zerstörung erfolgt bei ADEPT durch Freisetzung eines zytotoxischen Agens aus einem Präkursor («Prodrug») mit Hilfe eines auf den Antikörper gekoppelten Enzyms (E), bei MAURITIUS durch Beta-Strahlung aus dem gekoppelten Yttrium-90. (Bild: V. Pliska).

zielen gemäss P. CARTER einerseits auf den Einsatz von *Trastuzumab* als tumorspezifischer Träger für zytotoxische Moleküle und andererseits auf die Entwicklung von bispezifischen Antikörpern, die sowohl gegen einen Rezeptor einer Tumorzelle als auch gegen einen Rezeptor einer Immunzelle gerichtet sind. Mit diesen Therapieansätzen sollte es möglich werden, die zytotoxischen Substanzen oder die Zellen des Immunsystems direkt zu den Tumorzellen zu transportieren.

___Markierung von Tumorzellen zwecks nachfolgender Zerstörung

Vielversprechend erscheint auch die von Richard BEGENT (Royal Free Hospital, London, UK) erläuterte Methode der «Antibody Directed Enzyme Prodrug Therapy» (ADEPT), bei welcher dem Patienten zunächst ein Konjugat aus einem monoklonalen Antikörper und einem Enzym verabreicht wird (Abb. 2 Mitte). Nachdem sich dieses Immunkonjugat selektiv im Tumorgewebe angereichert hat, wird dem Patienten eine sogenannte Prodrug injiziert, die bei Kontakt mit dem Antikörper-Enzym-Konjugat in ein zytotoxisches Agens umgewandelt wird. Wesentlich ist dabei, dass zu diesem Zeitpunkt die Konzentration des Antikörper-Enzym-Konjugats im Serum möglichst stark abgefallen ist, da sonst eine unerwünschte systemische Zytotoxizität auftreten könnte. Von 10 Patienten mit einem metastasierenden kolorektalen Karzinom, welche mit der ADEPT-Methode behandelt wurden, konnte nach 4 Monaten bei einem Patienten eine komplette Remission und bei einem Patienten eine partielle Remission verzeichnet werden. Interessante experimentelle Ergebnisse zur ADEPT-Methode wurden auch von P. CARTER vorgestellt, welcher als tumorspezifischen Träger ein Immunkonjugat aus dem Fab-Fragment von *Trastuzumab* und dem Enzym Caspase 3 und als Prodrug eine Verbindung von *Doxorubicin* mit einem Protein einsetzte. Diese Prodrug ist ungefähr 100 bis 1000 mal weniger toxisch als freies *Doxorubicin* und wird erst unter Einwirkung der über das *Trastuzumab*-Fragment an die HER2 überexprimierenden Zellen gebundenen Caspase in *Doxorubicin* umgewandelt.

___Hemmung des Tumorwachstums durch Verhinderung der Neubildung von Blutgefässen

Wie Dario NERI (ETH Zürich) erläuterte, eröffnen Antikörper, die ein selektives Targeting von neu gebildeten Blutgefässen erlauben, ebenfalls vielversprechende diagnostische und therapeutische Möglichkeiten bei Tumorerkrankungen, da die Neubildung von Kapillargefässen bei zahlreichen Krebsformen eine entscheidende Rolle spielt. Ausgehend von einer Substanzenbank mit rund eine Milliarde (10^9) Antikörpern, die sich von einander jeweils nur in einem kleinen Bereich unterscheiden, wurden Fragmente von monoklonalen Antikörpern mit hoher Affinität für die extrazelluläre Domäne B von Fibronectin hergestellt, die sich nach intravenöser Applikation selektiv in neu gebildeten Blutgefässen ansammeln. Durch die Verabreichung eines Konjugats aus einem dieser Antikörperfragmente und einem Gewebewachstumsfaktor ist es der Gruppe von D. NERI gelungen, in induzierten Tumoren bei Mäusen eine weitgehende Nekrotisierung herbeizuführen. Unbeantwortet bleibt jedoch die Frage, wieso an der Basis der Tumoren keine Nekrotisierung stattfand und sich der Tumor deshalb nach anfänglicher Rückbildung weiter ausbreitete.

___Somatostatin-Rezeptoren als Angriffsziel für Radioisotope

Gemäss Irene VIRGOLINI (Allgemeines Krankenhaus Wien) hat die Erkenntnis, dass menschliche Tumoren verschiedene Subtypen von Somatostatin-Rezeptoren überexprimieren, zur Entwicklung von MAURITIUS, einem neuartigen Peptid-Trägermolekül geführt. MAURITIUS weist eine starke Bindungsaffinität zu einer grossen Anzahl von Somatostatin-Rezeptoren auf und eignet sich daher als tumorspezifischer Träger für verschiedene Radioisotope wie Indium-111 oder Yttrium-90, welche sowohl für die Diagnostik als auch für die Therapie von Tumorerkrankungen eingesetzt werden können (Abb. 2 unten). Erste klinische Ergebnisse bei Patienten mit schweren progredienten Tumorerkrankungen zeigen, dass durch die Radioimmuntherapie mit MAURITIUS zumindest eine vorübergehende Stabilisierung der Erkrankung erreicht werden kann.

___Verbesserte Radioimmun-Therapeutika

Nachdem bereits zwei nicht radioaktiv markierte monoklonale Antikörper als Krebstherapeutika zugelassen worden sind, dürfte in naher Zukunft der erste mit radioaktivem Iod-131 markierte monoklonale Antikörper eingeführt werden. Allerdings ist das Iod-131 nach Auffassung von Pius August SCHUBIGER (ETH Zürich, PSI) als ein für die Radioimmuntherapie suboptimales Isotop einzustufen, da es 80 Prozent seiner Energie in Form von Gammastrahlung abgibt und überdies mit einer Halbwertszeit von 193 Stunden wesentlich länger als der verwendete Antikörper überlebt. Darüber hinaus führen Deiodinierungsreaktionen des Iod-Antikörper-Konjugats dazu, dass die im Tumor lokalisierte Radioiod-Dosis vermindert wird. Vor diesem Hintergrund wird es bei der Entwicklung zukünftiger Radioimmuntherapeutika wichtig sein, sowohl die Radionuklide wie auch die zugehörigen tumorspezifischen Träger sorgfältig zu optimieren und ausserdem die Verabreichungsverfahren zu verbessern. Insbesondere sollte in Abhängigkeit der zu behandelnden Tumoren ein Radionuklid gewählt werden, dessen Wirkungsreichweite im wesentlichen der Tumorgrosse entspricht, damit eine möglichst vollständige Zerstörung der Tumoren ohne übermässige Strahlenbelastung des umliegenden gesunden Gewebes erreicht werden kann. Da es sich bei den meisten Radionukliden um Metalle handelt, wird zur Herstellung einer stabilen Verbindung mit dem tumorspezifischen Vehikel ein geeigneter Chelator benötigt. Von erheblichem Interesse sind diesbezüglich metallorganische Technetium-99- und Rhenium-186-Verbindungen, welche an ein Neurotensin geknüpft werden können. Die so erhaltenen radioaktiven Neurotensin-Konjugate stellen einen interessanten Ansatz für die Diagnose und Therapie von Tumoren der Bauchspeicheldrüse dar, da Neurotensin-Rezeptoren in diesen Tumoren stark überexprimiert werden.

___Ergebnisse der Radioimmuntherapie

Andrew RAUBITSCHKEK (City of Hope National Medical Center, Duarte, USA) berichtete über verschiedene neu entwickelte Antikörper und Antikörperfragmente, die selektiv gegen das karzinoembryonale Antigen gerichtet und als Träger von Radionukliden

geeignet sind. In einer multizentrischen Studie der Phase I/II mit 51 Patienten, die an einem remittierenden oder refraktären Non-Hodgkin-Lymphom mit CD20 exprimierenden B-Zellen litten, wurde nach der Verabreichung von Yttrium-90-markiertem *Ibritumomab*, einem murinen Analogon des humanisierten monoklonalen Antikörpers *Rituximab*, bei 26 Prozent der Patienten eine komplette Remission und bei 41 Prozent der Patienten eine partielle Remission erzielt. Dabei wurde bei den 34 Patienten mit einem Lymphom niedriger Bösartigkeit (Malignität) mit 82 Prozent eine deutlich höhere Gesamtansprechrates als bei den 14 Patienten mit einem Lymphom mittlerer Malignität verzeichnet, bei welchen die Gesamtansprechrates lediglich 43 Prozent betrug. Demgegenüber sprach keiner der 3 Patienten, die an einem Mantelzellenlymphom litten, auf die Radioimmuntherapie an. Die Studienergebnisse belegen, dass die Radioimmuntherapie mit *Ibritumomab* eine sichere und wirkungsvolle Option für die Behandlung von Patienten mit einem remittierenden oder refraktären Non-Hodgkin-Lymphom darstellt. Zur weiteren Überprüfung des therapeutischen Nutzens von Yttrium-90-markiertem *Ibritumomab* wurde in der Zwischenzeit bereits eine klinische Studie der Phase III begonnen.

___Alphastrahler mit lokalisierter zytotoxischer Wirkung

Bei einigen Anwendungen der Radioimmuntherapie könnten Alphastrahler gegenüber den zumeist verwendeten Betastrahlern wesentliche Vorteile bieten, da sie eine sehr geringe Wirkungsreichweite aufweisen und somit eine äusserst lokalisierte zytotoxische Wirkung ermöglichen, was insbesondere zur Behandlung von nicht soliden Tumoren erwünscht ist. So wies Michael ZALUTSKY (Duke University Medical Center, Durham, USA) darauf hin, dass der Alphastrahler Astatin-211 eine Wirkungsreichweite von lediglich 55 bis 70 Mikrometern besitzt und sich überdies durch eine vielfältige und gut kontrollierbare Chemie auszeichnet. Aus diesem Grund ergeben sich zahlreiche Möglichkeiten, dieses Radionuklid an ein tumorspezifisches Vehikel anzukoppeln. In der Gruppe von M. ZALUTSKY wurde Astatin-211 mit einem humanisierten monoklonalen Antikörper, welcher gegen das in gewis-

sen Hirntumorzellen überexprimierte Matrixglykoprotein Tenascin gerichtet ist, verknüpft und im Tierversuch bezüglich seiner Radiotoxizität und Radiopharmakologie getestet. Inzwischen werden bereits erste klinische Versuche durchgeführt, bei wel-

chen die Wirksamkeit des mit Astatin-211 markierten Antikörpers zur postoperativen Behandlung von Patienten mit einem Hirntumor untersucht wird.

Glossar

Antigene

Substanzen, die vom Immunsystem als fremd erkannt werden.

Antikörper

Immunglobuline, die von B-Lymphozyten und Plasmazellen als Reaktion auf ein Antigen gebildet werden.

Chelator

Organische Verbindung, die mit Metallen stabile ringförmige Komplexe bildet.

Fab-Fragment

Antigenbindender Teil eines Immunglobulins.

Fibronektin

Protein des Bindegewebes, das die Adhäsion der Fibroblasten (Bildungszellen des fasrigen Bindegewebes) an die Kollagenfasern vermittelt.

HER2 überexprimierende Tumoren

HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) ist ein Wachstumsfaktor-Rezeptor, der sich an der Oberfläche einer Vielzahl von menschlichen Zellen befindet und eine wichtige Rolle bei der Zellvermehrung spielt. Krankhafte Veränderungen des Gens, welches für die Bildung von HER2 verantwortlich ist, können dazu führen, dass HER2 an der Oberfläche der entsprechenden Zelle überexprimiert wird. Als Folge dieser HER2-Überexpression wird unter dem Einfluss der im Körper zirkulierenden Wachstumsfaktoren eine anhaltende Aktivierung der Zellteilungsfunktion ausgelöst und auf diese Weise eine unkontrollierte Zellvermehrung hervorgerufen.

Humanisierter Antikörper

Ein gentechnisch durch die Kopplung von antigenbindenden Teil des murinen Antikörpers an die Komponenten eines humanen Immunglobulins hergestellter Protein. Der Antikörper erkennt menschliche Tumormarker als "fremd" und bindet sich somit an die Krebszelle.

Immunglobuline

Glykoproteine, die nach Kontakt mit einem Antigen in den Plasmazellen gebildet werden und als Antikörper spezifisch an diese Antigene binden.

Immunreaktion

Bildung von Antikörpern gegen ein bestimmtes Antigen.

Inzidenz

Erkrankungshäufigkeit. In der Epidemiologie Anzahl Personen, die im Verlauf eines bestimmten Zeitraumes (üblicherweise ein Jahr) erstmals an der betreffenden Krankheit erkranken (in % der Gesamtpopulation).

Karziñoembryonales Antigen

Tumormarker, welcher zur Stadieneinteilung und zur Verlaufskontrolle oder zur Nachsorge verschiedener Tumorerkrankungen herangezogen werden kann.

Kolorektales Karzinom

Karzinom des Dick- oder Mastdarmes.

Mammakarzinom

Karzinom der weiblichen Brustdrüse.

Mantelzellenlymphom

Ein niedrigmalignes Non-Hodgkin-Lymphom.

Monoklonale Antikörper

Gentechnologisch hergestellte Kopien eines Antikörpers, die spezifisch an bestimmte Rezeptoren auf der Oberfläche einer Zelle binden.

murin

von der Maus abstammend.

Nekrotisierung

Lokales Absterben von Gewebe in einem lebenden Organismus als Folge einer örtlichen Stoffwechselstörung.

Neurotensin

Im Dünndarm gebildetes Hormon, das die Säuresekretion des Magens hemmt und die Darmkontraktion sowie die Glukagonfreisetzung stimuliert.

Non-Hodgkin-Lymphome

Maligne Erkrankungen, die von B- oder seltener von T-Zellen des lymphatischen Gewebes ausgehen.

Prodrug

Inaktive Vorstufe eines Wirkstoffes, die erst im Organismus in die aktive Form umgewandelt wird.

Progression

Fortschreiten der Erkrankung.

Radionuklide

Radioaktive Atomkerne, die für diagnostische und therapeutische Zwecke genutzt werden können.

Remission

Komplette oder zumindest partielle Rückbildung des Tumorgewebes, welche jedoch in der Mehrheit der Fälle nur vorübergehend ist.

Somatostatin

Neurohormon des Hypothalamus, das die Sekretion von Wachstumshormon in der Hypophyse regelt.

systemisch

ein Organsystem oder den gesamten Organismus betreffend.

Zytostatika

Substanzen, welche die Entwicklung und Vermehrung von Tumorzellen hemmen.

zytotoxisch

zellvergiftend, zellschädigend.

Adresse der Autoren:

Dr. Gabriella Hänggi
Heuelstrasse 24
8800 Thalwil

Prof. Dr. Dario Neri
Institut für Pharmazeutische Wissenschaften
ETH Zürich
Winterthurerstr. 190
8057 Zürich

Redaktion dieses Beitrags:

Prof. Dr. Vladimir Pliska, ETH Zürich

Gestaltung:

Hans Schwarz,
Verein «Forschung für Leben», Zürich

Nachdruck mit Quellenangabe gestattet.