

Therapieresistenz, Rückfall und Metastasierung:

Wie können Resistenzen überwunden werden?

Ein Tumor ist mehr als nur ein Zellhaufen, der aus Milliarden Kopien der ursprünglichen Krebszelle besteht. Vielmehr durchlaufen die Tumorzellen mit dem Fortschreiten der Erkrankung einen evolutiven Prozess, der ihnen immer neue Eigenschaften verleiht.

Auf Nachfrage erklärt der Stammzellforscher Prof. Dr. Andreas Trumpp vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), warum das häufig zum Problem für die Behandlung wird. Er ist einer der Koordinatoren des interdisziplinären Forschungsnetzwerks SATURN³, das die Vielfalt der Krebszellen in Bauchspeicheldrüsenkrebs, Brustkrebs und Darmkrebs untersucht und daraus neue Ansätze für die Therapie entwickeln möchte. An dem Forschungsnetzwerk sind insgesamt 25 Arbeitsgruppen aus 17 Forschungseinrichtungen beteiligt.

Herr Trumpp, über dem SATURN³-Projekt steht der Begriff „Tumorheterogenität“. Was verbirgt sich dahinter?

Die drei großen klinischen Probleme bei einer Krebserkrankung sind Therapieresistenz, Rückfall und Metastasierung. Sie sind die Hauptgründe dafür, dass Patienten versterben. Ein entscheidender Faktor dabei ist, dass sich die Tumorzellen über die Zeit ständig verändern und dabei der Tumor zu einem sehr heterogenen Gebilde wird. Durch eine Vielzahl an genetischen Mutationen, die in unterschiedlichen Kombinationen auftreten, durch epigenetische Veränderungen, die zu einer unterschiedlichen Genaktivität führen, und durch den Einfluss des Mikromilieus, in dem sich der Tumor entwickelt, entstehen viele unterschiedliche Krebszellen mit neuen biologischen Eigenschaften. Daraus resultieren häufig Krebszellen, die eine bestimmte Therapie überleben. Solche therapieresistenten Zellen sind der zentrale Ausgangspunkt für eine Wiederkehr des Tumors oder für die Entstehung von Metastasen.

Welche konkreten Konsequenzen hat die Heterogenität der Krebszellen für die Therapie?

Durch die zahlreichen genetischen Veränderungen, die im Verlauf der Erkrankung und der Therapie hinzukommen, besteht der Tumor zu einem späteren Zeitpunkt aus vielen genetischen Subklonen, die sich von der ursprünglichen Krebszelle ableiten, aber weitere Mutationen tragen. Solch einen Tumor kann man sich wie eine Palme vorstellen: Es gibt Mutationen im Stamm, die in allen Tumorzellen vorhanden sind, und es gibt Mutationen in einzelnen Palmwedeln, die nur in bestimmten Subklonen auftreten. Das heißt, wenn man einen Therapieansatz hat, der gegen eine Mutation gerichtet ist, die nur in einem einzelnen Subklon auftritt, dann schneidet man letztlich nur diesen einen Wedel ab. Deshalb versuchen wir, Ansätze zu finden, die gegen die Mutationen im Stamm gerichtet sind, um damit möglichst alle Krebszellen anzugreifen.

Welche Ziele verfolgt SATURN³?

Um die extreme Heterogenität der Krebszellen aufzuklären, untersuchen wir die Tumoren auf der Ebene einzelner Zellen. Dadurch erhalten wir ein Bild des Tumors, in dem die gesamte Heterogenität des Tumors von Zelle zu Zelle, also mit größtmöglicher Auflösung, abgebildet ist. Als weitere Dimension kommt noch der zeitliche Verlauf hinzu. Bei vielen bisherigen Studien wurde das Tumormaterial hauptsächlich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, also noch vor der Behandlung, analysiert. Wir gehen einen anderen Weg: Wir untersuchen eine vergleichsweise kleine Zahl von Patienten, dafür aber über

den gesamten Verlauf der Erkrankung, von der Diagnose über die Therapie bis zu einem Rückfall und gegebenenfalls auch bis zum Tod. Wir möchten mithilfe dieser Daten die Mechanismen aufklären, mit denen sich Tumorzellen den Therapien entziehen und Biomarker identifizieren, die bereits früh auf eine entstehende Therapieresistenz hinweisen. Dazu werden als Teil von SATURN³ auch klinische Studien durchgeführt. Darin soll dann unter anderem überprüft werden, ob sich bestimmte Resistenzen mit neuen Therapieansätzen überwinden lassen. Dabei konzentrieren wir uns auf drei Tumorarten, die heute noch besonders schwer zu behandeln sind, nämlich Darmkrebs, Pankreaskrebs und zwei besonders aggressive Formen von Brustkrebs.

Auf welche technologischen Säulen stützt sich das Projekt?

Ein ganz entscheidender Punkt ist, dass wir heute die Möglichkeit haben, Tumoren auf Einzelzellebene zu untersuchen. Wir können damit parallel tausende von Zellen analysieren und untersuchen, welche Mutationen sie tragen, welche Gene aktiv sind und noch viele Dinge mehr. Das erlaubt uns völlig neue und präzise Einblicke in die Heterogenität der einzelnen Krebszellen. Dafür muss aber auch das entsprechende Tumormaterial in guter Qualität und Menge zur Verfügung stehen – und das ist eine der ganz großen Herausforderungen! Da sich eine Gewebeentnahme nur wenige Male durchführen lässt, greifen wir bei Brustkrebspatientinnen unter anderem auch auf die Liquid Biopsy zurück. Sie erlaubt es uns, aus dem Blut der Patientinnen Bruchstücke der Tumor-DNA zu isolieren und sogar darin zirkulierende lebende Tumorzellen zu gewinnen. Aus den gewonnenen Tumorzellen lassen sich dann sogenannte Organoiden züchten. Das sind Zellkulturen, die dreidimensional wachsen. Sie spiegeln die genetische Situation des individuellen Tumors besser wider als konventionelle Zelllinien, die sonst im Labor zum Einsatz kommen. Die Organoiden erlauben es uns nicht nur, das Tumormaterial zu charakterisieren, sondern auch im Labor zu testen, ob bestimmte Medikamente wirken oder nicht. Das Verfahren soll zukünftig auch bei anderen Tumorarten zum Einsatz kommen.

„Wir möchten frühzeitig erkennen, zu welchen Veränderungen es im Tumor während der Therapie kommt und welche Resistenzen auftreten könnten.“

Eine weitere Säule ist die molekulare Bildgebung, mit der sich bestimmte Stoffwechselprozesse innerhalb des Körpers sichtbar machen lassen. Mithilfe von Markern lässt sich erkennen, ob im Tumor oder in den Metastasen charakteristische Proteine vorkommen, die wiederum auf die Eigenschaften der Krebszellen rückschließen lassen.

Und nicht zuletzt spielt natürlich die Datenanalyse eine ganz entscheidende Rolle. Durch die umfangreichen Analysen, die zudem zu mehreren Zeitpunkten stattfinden, generiert SATURN³ eine ungeheure Menge an Daten. Daraus resultieren vielschichtige und sehr komplexe Datensätze, die zusätzlich noch durch die klinischen Daten jedes Patienten ergänzt werden. Für die Datenanalyse bedeutet das eine große Herausforderung. Hier kommen Verfahren wie maschinelles Lernen und künstliche Intelligenz zum Einsatz, und es werden auch eigene Methoden für diese hochkomplexen Analysen entwickelt.

Werfen wir einen Blick in die Zukunft: Wird das kontinuierliche Monitoring der Krebserkrankung zum Standard werden?

Ja, davon bin ich überzeugt. Wir werden die klassische Pathologie nicht ersetzen, aber sie mit molekularer Diagnostik und mechanistischen Untersuchungen komplementieren. Wir werden zum Beispiel frühzeitig erkennen, zu welchen Veränderungen es im Tumor während der Therapie kommt und welche Resistenzen auftreten könnten. Im Idealfall haben wir dann bereits vor einem Rückfall Therapieoptionen im Köcher, die bestmöglich an die jeweilige Krebserkrankung des einzelnen Patienten angepasst sind. Das heißt, wir werden zukünftig hoffentlich in der Lage sein, die Tumorheterogenität regelmäßig zu überwachen und aus den Daten Schlussfolgerungen zu ziehen, welche Therapie in einer ganz konkreten Situation optimal ist. Und das nicht nur unmittelbar nach der Diagnose, sondern insbesondere auch in späteren Stadien.

In das Projekt sind auch Patientenvertreter eingebunden. Welche Rolle übernehmen sie?

Uns war es wichtig, dass die Patienten ihre Perspektive in das Programm einbringen, wenn es zum Beispiel darum geht, die übergeordneten Ziele zu formulieren. Patientenvertreter nehmen deshalb unter anderem an den größeren Strategiebesprechungen von SATURN³ teil und sind auch am Design der klinischen Studien beteiligt. •

Prof. Dr. Andreas Trumpp leitet im DKFZ die Abteilung „Stammzellen und Krebs“ und ist zudem Direktor der HI-STEM gGmbH, einer Public-Private Partnership des DKFZ und der Dietmar Hopp-Stiftung.



Das Interview

fürte Frank Bernhard für die Zeitschrift „Einblick“. Abdruck mit freundlicher Genehmigung des Deutschen Krebsforschungszentrums, Heidelberg.