



1 | 2022  
**ein  
blick**

Die Zeitschrift des Deutschen  
Krebsforschungszentrums



# Therapie- resistenz überwinden

## **Ein Gegner mit vielen Gesichtern**

In einem Tumor finden sich Krebszellen mit sehr unterschiedlichen Eigenschaften. Das erschwert die Behandlung und begünstigt Resistenzen.

## **Sensibles Gleichgewicht**

Krebszellen stehen in engem Austausch mit ihrer Mikroumgebung. Bietet das neue Angriffspunkte für die Therapie?

**dkfz.**

DEUTSCHES  
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM  
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT



# Resistenzen überwinden

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. Wir haben mit dem Stammzellforscher Andreas Trumpp darüber gesprochen, warum das häufig zum Problem für die Behandlung wird. Er ist einer der drei Koordinatoren des interdisziplinären Forschungsnetzwerks SATURN<sup>3</sup>, das die Vielfalt der Krebszellen in Bauchspeicheldrüsenkrebs, Brustkrebs und Darmkrebs untersucht und daraus neue Ansätze für die Therapie entwickeln möchte.

Interview: **Frank Bernard**

Illustrationen: **Jens Bonnke**

## H

**Herr Trumpp, über dem SATURN<sup>3</sup>-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



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

der Tumor entwickelt, entstehen viele unterschiedliche Krebszellen mit neuen biologischen Eigenschaften. Daraus resultieren dann 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 SATURN<sup>3</sup>?**

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 SATURN<sup>3</sup> 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: Das sind 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.



In einem Tumor sind nicht alle Krebszellen gleich. Sie gehen zwar auf denselben Ursprung zurück, können sich aber im Laufe der Erkrankung ganz unterschiedlich entwickeln. Eine Therapie richtet sich idealerweise gegen Merkmale, die alle Krebszellen gemeinsam haben.

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.

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 rückgeschlossen lassen.

Und nicht zuletzt spielt natürlich die Datenanalyse eine ganz entscheidende Rolle. Durch die umfangreichen Analysen, die zudem zu mehreren Zeitpunkten stattfinden, generiert SATURN<sup>3</sup> 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



Bestimmte Krebszellen können sich der Therapie entziehen, indem sie sich vorübergehend in eine Art Schlafzustand begeben. Sie bringen dann den Zellzyklus zum Stillstand und fahren auch den Stoffwechsel herunter. Da eine Chemotherapie fast ausschließlich auf sich teilende Zellen wirkt, kann diese Behandlung den „schlafenden“ Krebszellen nur wenig anhaben.

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 SATURN<sup>3</sup> teil und sind auch am Design der klinischen Studien beteiligt.

**An SATURN<sup>3</sup> sind insgesamt 25 Arbeitsgruppen aus 13 Forschungseinrichtungen beteiligt. Braucht es ein so großes Konsortium, um das große Problem Therapieresistenz anzugehen?**

Mit der Förderung von SATURN<sup>3</sup> ist es uns gelungen, Experten verschiedener Fachrichtungen in einer Netzwerkstruktur zusammenzuführen. Denn es gibt kein einziges Forschungslabor auf der Welt, das alleine in der Lage wäre, diese vielschichtigen Forschungen durchzuführen. In SATURN<sup>3</sup> arbeiten verschiedene Wissenschaftler und Kliniker in aufeinanderfolgenden

Arbeitsschritten an den gleichen Proben, und jeder bringt seine Hauptexpertise und seine Methoden ein. Alle Beteiligten ziehen daher an einem Strang. Denn nur als Team werden wir in der Lage sein, die dynamische Komplexität der Krebserkrankungen besser zu verstehen, um dadurch neue und bessere Therapiekonzepte entwickeln zu können.



**Andreas Trumpf** 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. Er studierte in Freiburg Biologie, promovierte am European Molecular Biology Laboratory (EMBL) in Heidelberg und forschte danach an der Universität von Kalifornien in San Francisco, am Swiss Institute for Experimental Cancer Research (ISREC) in Epalinges/Lausanne und an der Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne.

# Über 30 Millionen Euro für Forschung zur Therapieresistenz

Im Rahmen der Nationalen Dekade gegen Krebs fördert das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) zwei Forschungsverbände zum Themenkomplex „Tumorheterogenität, klonale Tumor-Evolution und Therapieresistenz“. Die beiden interdisziplinären Konsortien SATURN<sup>3</sup> und HEROES-AYA erhalten über fünf Jahre jeweils eine Förderung von über 15 Millionen Euro.

**SATURN<sup>3</sup>** (Spatial and Temporal Resolution of Intratumoral Heterogeneity in 3 hard-to-treat Cancers) will bei Bauchspeicheldrüsenkrebs, Brustkrebs (Triple-negativ und Luminal B) und Darmkrebs die molekularen Ursachen entschlüsseln, die zur Entstehung von Therapieresistenzen führen. Das Ziel ist, neue Wege zu finden, um Resistenzen vorzubeugen und diese sogar durch effizientere Behandlungen zu überwinden.

Zu den beteiligten Institutionen zählen das Deutsche Konsortium für translationale Krebsforschung (DKTK), das Deutsches Krebsforschungszentrum, das European Molecular Biology Laboratory (EMBL), das Georg Speyer Haus Frankfurt, die German Breast Group, die HI-STEM gGmbH, die Universitätskliniken Augsburg, Essen, Frankfurt, Freiburg, Göttingen, Heidelberg, Köln, Marburg und Regensburg sowie die Kliniken der LMU München und der Technischen Universität München. Studienkoordinator ist Jens Siveke (DKTK und Westdeutsches Tumorzentrum des Universitätsklinikums Essen), die beiden

Ko-Koordinatoren sind Andreas Trumpp (DKFZ und HI-STEM) und Wilko Weichert (DKTK und TU München).

Auch Knochen- und Weichteiltumoren von Jugendlichen und jungen Erwachsenen, sogenannte Sarkome, sprechen oft nicht dauerhaft auf die Behandlung an. Das Forschungskonsortium **HEROES-AYA** (Heterogeneity, Evolution, and Resistance in Oncogenic fusion gene-Expressing Sarcomas affecting Adolescents and Young Adults) will nun herausfinden, wie die molekulare Heterogenität der Sarkome zur Therapieresistenz führt. Daraus wollen die Forschenden grundsätzliche Einblicke in die Resistenzentstehung von Tumoren ableiten und auf dieser Grundlage neue Ansätze für die Behandlung entwickeln.

An dem Forschungsnetzwerk beteiligt sind das Berlin Institute of Health in der Charité, das Deutsche Krebsforschungszentrum, die Deutsche Sarkom-Stiftung, das Hopp-Kindertumorzentrum Heidelberg (KiTZ), das Klinikum Stuttgart, das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) mit den Standorten Dresden und Heidelberg, die Technische Universität Dresden, die Technische Universität München sowie die Universitätskliniken Essen, Heidelberg und Tübingen. Koordiniert wird HEROES-AYA von Stefan Fröhling (NCT Heidelberg und DKFZ), die Ko-Koordinatoren sind Hanno Glimm (NCT/UCC Dresden und DKFZ) und Stefan Pfister (KiTZ und DKFZ).

**dkfz.**

DEUTSCHES  
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM  
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT



Forschen für ein Leben ohne Krebs