

Die Wissenschaft setzt auf PDO und PDX – zwei neue Verfahren, um die Wirksamkeit von Medikamenten bei Patienten mit Darmkrebs oder anderen Tumoren an „Organoiden“ zu überprüfen

**K**eine Krebserkrankung ist wie die andere. Sie variiert von Mensch zu Mensch und verändert sich innerhalb der verschiedenen Stadien einer individuellen Erkrankung. Tumorzellen sind extrem wandlungsfähig und durchlaufen einen komplexen Prozess der Mikroevolution. Hierbei modifizieren sie unter anderem ihr Erbmateriale, übernehmen genetische Programme anderer Gewebetypen und Organe und passen sich an neue (Umgebungs-) Bedingungen an.

VON GABRIELE BRÄHLER

„Diese inter- und intratumorale Heterogenität bedeutet, dass es nicht die eine richtige Therapie gibt“, erklärt Professor Wolff Schmiegel, Facharzt für Innere Medizin und Onkologie an der Medizinischen Universitätsklinik in Bochum. „Die medizinische Forschung sucht deshalb nach Verfahren, um eine Vorhersage über die Wirksamkeit von Wirkstoffen und die Entwicklung eines Tumors zu treffen.“

Je mehr Mediziner über das biologische Profil der Tumoren wissen, desto besser können sie individuelle Therapien zum Wohl des einzelnen Patienten entwickeln. Aktuell stehen zwei Verfahren im Fokus der Wissenschaft – PDO und PDX.

PDO steht für „patient derived organoids“. Bei diesem Verfahren werden menschliche Tumorzellen auf einem Matrixgel mit Faserkomponenten gezüchtet. Im Vergleich zu früheren in-vitro-Zellkulturen finden die Zellen dieser Tumor-Organoiden hier eher heimische Grundlagen vor. Dabei sind die Kulturmedien klar bestimmt, was die Wirkstoffe und die Wachstumsfaktoren betrifft. „Wenn die chemisch definierten Medien bei diesem Verfahren richtig gewählt werden, bilden die wachsenden Zellverbände dreidimensional wachsende Strukturen aus, wie sie zum Beispiel für den Darm typisch sind“, so Wolff Schmiegel.

PDX steht für „patient derived xenografts“. Hierbei werden menschliche Tumorzellen in Mäuse übertragen, die ohne eigenes Immunsystem leben. Diese tragen dann den menschlichen Tumor, und an ihnen erfolgen Experimente, um die Wirkung von Therapien zu studieren.

Mit großer Wahrscheinlichkeit bestehen beim Darmkrebs wie bei anderen Karzinomen bereits zu Beginn Resistenzen gegen Wirkstoffe oder sie entwickeln sich im Laufe von Monaten oder Jahren erfolgreich laufender Therapien. Wovon die Resistenzmechanismen abhängen, soll zukünftig mit den per PDO und PDX gewonnenen Mini-Tumoren untersucht werden. Zwei Fragen stehen bei den molekularen Untersuchungen



Computergeneriertes Bild eines Menschen mit Darmkrebs: Mit großer Wahrscheinlichkeit bestehen auch bei diesem Tumortyp Resistenzen gegen Wirkstoffe

## Therapien für die ZUKUNFT – mit individuellen Zellkulturen

### Frühe Erkennung rettet Leben

**Darmkrebs** wird in Deutschland bei allen Krebserkrankungen als zweithäufigste Diagnose gestellt. Die gute Nachricht ist: Vorsorgeuntersuchungen helfen, Leben zu retten. Darmkrebs wächst langsam und meist über mehrere Jahre. Die ersten Anzeichen sind unspezifisch und können auch harmlose Ursachen haben. Die Betroffenen fühlen sich müde, weniger leistungsfähig und leiden oft unter unklarem Gewichtsverlust oder leichtem Fieber. Zu den ersten Warnzeichen gehören Blutspuren im Stuhl und ein Wechsel zwischen Durchfall und Verstopfung. Auch bei wiederkehrenden Bauchschmerzen und Blähungen

mit begleitendem Stuhlabgang sollten Betroffene aufmerksam werden und unverzüglich einen Arzt aufsuchen. Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko einer Erkrankung. Deshalb sollte ab dem 50. Lebensjahr jährlich eine Stuhluntersuchung und ab dem 55. Lebensjahr das Recht auf eine Darmspiegelung (Koloskopie) wahrgenommen werden. Eine **gesunde Lebensweise** senkt das Risiko einer Erkrankung. Dazu gehören regelmäßige körperliche Bewegung und eine ausgewogene, ballaststoffreiche Ernährung. Rotes Fleisch und Wurstwaren, Alkohol und Nikotin gelten als Risikofaktoren für Darmkrebs. brg

im Mittelpunkt: Warum funktioniert ein Wirkstoff nicht oder nicht mehr? Und welche Medikamente können helfen, diese primäre oder sekundäre Resistenz zu überwinden?

„Für beide Verfahren zur Züchtung von Mini-Tumoren gibt es Argumente“, so der Spezialist. „Für PDO spricht die große Anzahl an möglichen Untersuchungen, die im Labor erfolgen können. PDX-Befürworter führen an, dass der Tumor in einem biologischen System ähnlich wie bei einem Patienten wächst und damit realistische Aussagen ermöglicht. Das PDX-Mausmodell ist jedoch im Vergleich zum PDO-Ansatz in Bezug auf die Anzahl möglicher Versuche deutlich limitierter.“

Die wissenschaftliche Diskussion verfolgt beide Ansätze mit gleichem Enthusiasmus. Noch wird es aber dauern, bis sie in der klinischen Praxis ange-

kommen sind. „Derzeit darf man noch keine falschen Hoffnungen wecken“, betont der Facharzt. „Die Tumor-Organoid-Technologie steht noch am Anfang. Wir sind im Stadium der Forschung und es müssen noch zahlreiche klinische Studien erfolgen, bis diese Verfahren bei der Therapie von Darmkrebs oder anderen Karzinomen eingesetzt werden können.“

Auch wenn die Ähnlichkeit der Organoiden mit den Ursprungstumoren feststeht, bedeutet dies nicht zwangsläufig, dass sich der Tumor in den PDO- und PDX-Avatarmodellen genauso entwickelt wie der menschliche Ursprungstumor. Die Mikroumgebung des Tumors, also unter anderem das Vorhandensein spezieller Proteine oder spezieller Zelltypen wie die Fibroblasten, entscheidet mit darüber, wie sich Tumoren entwickeln. „Die gesamten viel-

”

WIR SIND IM STADIUM DER FORSCHUNG, UND ES MÜSSEN NOCH ZAHLREICHE KLINISCHE STUDIEN ERFOLGEN

WOLFF SCHMIEGEL, Professor am Universitätsklinik Bochum

fältigen physiologischen Effekte der sogenannten Mikro-Umgebung eines Tumors können nicht zwangsläufig in der Kulturumgebung simuliert werden. Das kann entscheidenden Einfluss auf die Wirkung eines Medikaments haben“, so Professor Schmiegel.

Darmkrebszellen enthalten zahlreiche Schlüsselmutationen, die die Aktivitäten von wichtigen Signalwegen im menschlichen Organismus beeinflussen. Signalmoleküle der sogenannten Wnt-Familie zählen beispielsweise zu den wichtigsten Botenstoffen, damit sich unsere Darmschleimhaut kontinuierlich erneuern kann. Gleichzeitig lösen zu viele Wnt-Moleküle häufig Darmkrebs aus. Die zelluläre Antwort des Organismus auf den Tumor entscheidet dann über einen günstigen oder schlechten Krankheitsverlauf.

„Zentrale Signalwege – in der Fachsprache zum Beispiel RAS, BRAF, MAPK oder Wnt abgekürzt – regulieren unter anderem Eigenschaften der Stammzellen, das Zellwachstum oder die Apoptose, also den programmierten Zelltod“, führt der Bochumer Experte aus. „In Experimenten können wir mit Hilfe der Organoiden gezielt studieren, wie Tumoren etwa auf Antikörper oder gentechnische Veränderungen des Immunsystems reagieren. Es lassen sich auch neue Biomarker definieren, also genetische, molekulare oder zelluläre Charakteristika einer Erkrankung oder des biologischen Prozesses eines Erkrankungsstadiums. Ziel ist es, krebspezifische Schwachstellen zu entdecken, die wir mit neuen Therapien angreifen, ohne den gesunden Zellen zu schaden.“

Darmkrebs ist laut Robert Koch-Institut (RKI) unter allen Krebserkrankungen in Deutschland die zweithäufigste Diagnose und auch die zweithäufigste Todesursache. Zu den zentralen Risikofaktoren zählen Rauchen, Übergewicht, Bewegungsmangel und ballaststoffarme beziehungsweise fettreiche Ernährung. „Die beste Prävention von Darmkrebs ist die Vorsorge, sie rettet Leben“, rät der Facharzt. „Durch werden Polypen früh erkannt und entfernt; Darmkrebs kann so verhindert werden.“

## Den Tumor enttarnen und zerstören

Antikörper bildet unser Körper seit jeher. Inzwischen werden sie künstlich hergestellt – und sind in der Therapie nicht mehr wegzudenken. Langjährige Erfahrung gibt es bei der Behandlung von Brustkrebs, aber ständig werden neue Ansätze für andere Tumorarten entwickelt

**D**as Prinzip, nach dem ein Antikörper „arbeitet“, ist einfach: Er erkennt ein fremdes Merkmal, nämlich eine veränderte Proteinstruktur an einer Zelle, und bindet sich an dieses sogenannte Antigen. So macht er die aus der Art geschlagene Zelle kenntlich und sorgt dafür, dass Immunzellen sie zerstören können.

VON PAULA SCHMIDT

„Wir wussten immer, dass es Antikörper gibt. Sie künstlich herzustellen und zu nutzen, bedeutet jedoch einen Meilenstein in der Therapie“, erklärte Professor Ullrich Graeven, Chefarzt der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Gastroenterologie der Kliniken Maria Hilf in Mönchengladbach sowie Vorsitzender der Krebsgesellschaft Nordrhein-Westfalen. Als Entwickler der sogenannten „monoklonalen Antikörper“ erhielten Georges Köhler und Cesar Mil-

stein 1984 den Medizin-Nobelpreis – sie lösten einen hoffnungsvollen Prozess aus, dessen Ende nicht abzusehen ist: „Inzwischen steht uns eine Vielzahl von Antikörpern für unterschiedlichste Antigene zur Verfügung. Wir nutzen sie als Vehikel, um wirksam gegen verschiedene Krankheiten vorzugehen – von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen über Migräne bis hin zu Krebs“, sagt Professor Graeven.

Entscheidend dabei: Das Wissen um die Struktur, die eine krankhaft veränderte Zelle kennzeichnet. Je mehr darüber bekannt ist, desto mehr Therapien mithilfe von speziell zu bestimmten Tumorarten passenden Antikörpern wird es künftig geben. Alle Wirkstoffe, die in diesem Zusammenhang eingesetzt werden, erkennt man an der Endung „-mab“ für „ monoclonal antibody (Antikörper)“. Graeven: „Einige können Tumorzellen direkt abtöten. Andere wiederum wirken als Spezialwaffe in ihrem Um-

feld.“ So ist es möglich, der Tumorzelle quasi ihre Tarnkappe zu entziehen: Antikörper wirken in solchen Fällen gegen die Strategie der bösartig veränderten Zellen, Kontrollpunkte des Immunsystems (Checkpoints) zu blockieren und die Immunzellen auszubremsen. Mithilfe so genannter Checkpoint-Inhibitoren wird genau diese Bremse dann wieder gelöst. „Als Folge der Behandlung erkennt das Immunsystem die Tumorzellen und kann sie zerstören“, sagt Ullrich Graeven. Dieser Mechanismus wird etwa bei Lungenkrebs und malignem Melanom (Hautkrebs) eingesetzt, aber auch in der Brustkrebstherapie.

Professorin Tanja Fehm, Direktorin der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Düsseldorf, kennt sich mit den hilfreichen Möglichkeiten der Antikörpertherapien aus – sowohl bei heilbaren als auch bei chronischem Brustkrebs: „Bevacizumab hemmt beispielsweise Bo-

ststoffe im Körper und verhindert dadurch die Neubildung von Gefäßen im Tumor“, erläutert die Expertin. Eine weitere Spezies – bereits seit 1998 im Einsatz – wirkt auf HER2-Zellstrukturen ein. So wird ein Rezeptor (Bindungsstelle für Wachstumsfaktoren) an der Oberfläche von Brustkrebszellen bezeichnet, der Wachstumssignale an den Zellkern sendet. HER2-Antikörper wie Trastuzumab blockieren diese Signalübertragung und verhindern so die weitere Vermehrung der Tumorzellen. „Dadurch können wir die Patientinnen stabilisieren und Metastasen verhindern“, erklärt Fehm. Ein weiterer Effekt von Trastuzumab, das häufig mit anderen Antikörpern kombiniert wird: Es macht die Tumorzellen wieder sichtbar für die Immunzellen. Die neueste Entwicklung in der Therapie nennt sich Antikörper-Drug-Konjugate. „Das bedeutet, dass Antikörper eine hochwirksame toxische Substanz, quasi ein Chemotherapeuti-

kum, direkt zur Tumorzelle transportieren, um sie zu zerstören“, sagt Fehm. Welche der Behandlung für die jeweilige Brustkrebspatientin die richtige ist, müssen zum Teil Tests zeigen: Jede Betroffene wird auf HER2-positiven Brustkrebs überprüft, um festzustellen, ob die HER2-Antikörper ihr helfen können.

Generell geben erfahrene Mediziner Antikörper in der Krebsbehandlung meist zusammen mit einer Chemotherapie, um ihre Wirkung zu verstärken. Dies geschieht je nach Fall wöchentlich oder alle drei Wochen als kurze Infusion – bei heilbarem Brustkrebs etwa über ein Jahr hinweg. Spezialisierte Ärzte wie die Professorinnen Tanja Fehm und Ullrich Graeven tauschen sich ständig interdisziplinär über ihre Therapieergebnisse aus. Denn ihre Erfahrung zeigt: Ein und derselbe Antikörper kann gegen verschiedene Tumore eingesetzt werden. Antikörper wirken zielgerichtet auf übergeordnete Strukturen, nicht auf bestimmte Organe.

Dabei sind allerdings unterschiedliche Nebenwirkungen möglich, Thrombosen (Blutgerinnsel) können entstehen oder die Herzfunktion beeinflusst werden. „Das bedeutet, wir müssen die Patienten gut aufklären und ihre Behandlung wird ständig kontrolliert“, erläutert Tanja Fehm. Ebenso wie Ullrich Graeven sieht sie indes vor allem den großen Vorteil dieser zielgerichteten Therapieform, die bereits jetzt das Leben vieler Krebspatienten verlängert. Künftig werden es immer mehr werden. „Irgendwann sind wir vielleicht auch in der Lage, auf Proteine einzuwirken, die für die Bildung von Metastasen verantwortlich sind – und können das Entstehen von Tochtergeschwülsten stoppen“, hofft Graeven.

Die Deutsche Krebsgesellschaft zertifiziert Zentren, die sich mit Antikörpertherapien in der Behandlung von Tumoren auskennen.

www.krebsgesellschaft.de