

Computermodell weist den Weg zu effektiven Kombinationstherapien bei Darmkrebs

Wird Darmkrebs erst in einem fortgeschrittenen Stadium entdeckt, sind die Heilungsaussichten nach wie vor sehr niedrig. Behandlungen mit nur einem Wirkstoff sind dann häufig nur wenig effektiv. Neue Möglichkeiten sehen Wissenschaftler in der Kombination mehrerer Therapien. Wissenschaftler des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT), des Universitätsklinikums Heidelberg und des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK) haben in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in einem neuen Computersystem die Wirkung verschiedener Therapieverfahren in Tumorproben von Darmkrebspatienten simuliert. Dabei fanden sie heraus, dass die Kombination aus einer Immuntherapie und einer zielgerichteten Therapie auf eine Wirksamkeit hinweist.

Darmkrebs ist die dritthäufigste Krebserkrankung weltweit. Bei Diagnose in einem frühen Stadium liegen die Heilungschancen zwischenzeitlich bei über 90 Prozent. In einer metastasierten Situation sind die Heilungsaussichten aber nach wie vor sehr niedrig. Behandlungen mit nur einem Wirkstoff sind dann häufig nur wenig effektiv. Für die meisten Patienten mit metastasierendem Darmkrebs ist die Chemotherapie die einzige wirksame Option. Da die Chemotherapie eine fortgeschrittene Tumorerkrankung aber nur für einen begrenzten Zeitraum unter Kontrolle halten kann, hat die Suche nach besseren Behandlungsmöglichkeiten hohe Priorität. Neue Therapien wie Immuntherapien werden derzeit intensiv erforscht. Allerdings finden sie bei Patienten mit Darmkrebs bislang noch wenig Anwendung. In den letzten Jahren haben daher Kombinationsbehandlungen an Bedeutung gewonnen. Sie umfassen zwei oder mehrere therapeutische Mittel mit unterschiedlichen Mechanismen. „Wir gehen davon aus, dass Kombinationstherapien notwendig sind, um den Nutzen neuer Medikamente einschließlich Immuntherapeutika voll auszuschöpfen“, sagt Niels Halama, Oberarzt und Gruppenleiter in der Abteilung Medizinische Onkologie am NCT Heidelberg und Wissenschaftler im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) am DKFZ.

Wirkstoffkombinationen sind jedoch sehr komplex und oft ist unklar, welche Kombination für welchen Patienten geeignet ist. Zudem erhöht die Suche nach der richtigen Kombination massiv die Zahl der erforderlichen präklinischen und klinischen Studien. „Um zum Beispiel zehn neue Medikamente für eine Einzelwirkstoffbehandlung zu testen, sind zehn klinische Studien erforderlich. Um alle dualen Kombinationen von zehn Medikamenten zu überprüfen, wären theoretisch 45 klinische Studien erforderlich“, berichtet Halama.

Eine alternative Lösung bietet nun das neu entwickelte Computersystem der Heidelberger Forscher. „Wir können damit die Verteilung der Immunzellen und der Tumorzellen im Gewebe nachbauen und so eine virtuelle Tumormikroumgebung schaffen“, erklärt Jakob Nikolas Kather, Erstautor der Publikation und Mitarbeiter in der Medizinischen Onkologie am NCT Heidelberg und DKFZ. Basis für die Simulation waren die histologischen Daten von insgesamt 224 Darmkrebspatienten aus einer amerikanischen Studie und 37 Patientenproben aus der NCT-Biobank. Darüber hinaus wurden auch Ergebnisse von Zellkulturexperimenten aus dem Labor in das System eingearbeitet.

Die Analyse aller Daten ergab schließlich vier verschiedene Szenarien, wie das Zellmilieu aus Krebszellen, Immunzellen und Bindegewebszellen im Patienten aussehen kann. Anhand des

Computermodells konnten die Forscher die Wirkung einzelner Therapien auf die vier Szenarien simulieren und untersuchen wie sich das Wachstum der Krebszellen durch die Behandlungen verändern könnte.

Dabei fanden die Wissenschaftler heraus, dass die Kombination einer Immuntherapie und einer zielgerichteten Therapie das effektivste Ergebnis bei der Bekämpfung der Tumorzellen zeigte. Die zielgerichtete Therapie machte die Bindegewebszellen um den Tumor durchlässig, sodass die Immunzellen die Krebszellen im Computermodell angreifen konnten. Bei der identifizierten Kombination handelt es sich um zwei Behandlungstypen, die bei metastasiertem Darmkrebs bisher nicht in dieser Weise angewendet werden.

Bemerkenswert war, dass die Behandlung nur in Kombination funktionierte. Die Anwendung von nur einer der Behandlungen konnte dagegen sogar das Tumorwachstum in der Modellsituation begünstigen. „Wie jedes Modell ist auch unser Modell keine Kopie der Wirklichkeit. Aber es gibt uns in kurzer Zeit wichtige Hinweise darauf, welche Therapien wie wirken könnten“, erklärt Kather. „Digitale Simulationen der Tumormikroumgebung werden eines Tages unsere Therapieentscheidungen unterstützen“, sagt Dirk Jäger, Direktor des NCT Heidelberg und Leiter der Abteilung Medizinische Onkologie. Weitere Computeranalysen sollen nun neue mögliche Kombinationen identifizieren, die anschließend in klinischen Studien überprüft werden sollen.

Kather JN, Poleszczuk J, Suarez-Carmona M, Krisam J, Charoentong P, Valous NA, Weis CA, Tavernar L, Leiss F, Herpel E, Klupp F, Ulrich A, Schneider M, Marx A, Jäger D, Halama N (2017) In Silico Modeling of Immunotherapy and Stroma-Targeting Therapies in Human Colorectal Cancer. Cancer Research 77(22):6442-6452, doi: 10.1158/0008-5472.

Bild zur Pressemitteilung steht im Internet kostenfrei zur Verfügung unter:

https://www.nct-heidelberg.de/fileadmin/media/news/Meldungen/Bilder/Grafik_PM_Cancer_Research.jpg

BU: Das Computermodell arbeitet mit vier verschiedenen Szenarien: (A) Die Krebszellen werden von vielen Bindegewebszellen umgeben und nicht von Immunzellen angegriffen (B) Die Krebszellen werden von Immunzellen angegriffen (C) Die Krebszellen werden eine Zeitlang von Immunzellen kontrolliert, können dann aber weiterwachsen (D) Die Krebszellen werden von den Immunzellen zerstört. Rot = Tumorzellen, blau = Immunzellen, gelb = Bindegewebszellen, schwarz = abgestorbene Zellen.

Nutzungshinweis für Bildmaterial zu Pressemitteilungen Die Nutzung ist kostenlos. Das NCT Heidelberg gestattet die einmalige Verwendung in Zusammenhang mit der Berichterstattung über das Thema der Pressemitteilung. Bitte geben Sie als Bildnachweis an: „Quelle: Cancer Research. American Association for Cancer Research“. Eine Weitergabe des Bildmaterials an Dritte ist nur nach vorheriger Rücksprache mit der NCT-Pressestelle (Tel. 06221 56 5930, E-Mail: friederike.fellenberg@nct-heidelberg.de) gestattet. Eine Nutzung zu kommerziellen Zwecken ist untersagt.

Das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg Das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg ist eine gemeinsame Einrichtung des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ), des Universitätsklinikums Heidelberg, der Medizinischen Fakultät Heidelberg und der Deutschen Krebshilfe. Ziel des NCT ist es, vielversprechende Ansätze aus der Krebsforschung möglichst schnell in die Klinik zu übertragen und damit den Patienten zugutekommen zu lassen. Dies gilt sowohl für die Diagnose als auch die Behandlung, in der

Nachsorge oder der Prävention. Die Tumorambulanz ist das Herzstück des NCT. Hier profitieren die Patienten von einem individuellen Therapieplan, den fachübergreifende Expertenrunden, die sogenannten Tumorboards, zeitnah erstellen. Die Teilnahme an klinischen Studien eröffnet den Zugang zu innovativen Therapien. Das NCT ist somit eine richtungsweisende Plattform zur Übertragung neuer Forschungsergebnisse aus dem Labor in die Klinik. Das NCT kooperiert mit Selbsthilfegruppen und unterstützt diese in ihrer Arbeit. In Dresden wird seit 2015 ein Partnerstandort des NCT Heidelberg aufgebaut.

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist mit mehr als 3.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland. Über 1000 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erforschen im DKFZ, wie Krebs entsteht, erfassen Krebsrisikofaktoren und suchen nach neuen Strategien, die verhindern, dass Menschen an Krebs erkranken. Sie entwickeln neue Methoden, mit denen Tumoren präziser diagnostiziert und Krebspatienten erfolgreicher behandelt werden können. Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Krebsinformationsdienstes (KID) klären Betroffene, Angehörige und interessierte Bürger über die Volkskrankheit Krebs auf. Gemeinsam mit dem Universitätsklinikum Heidelberg hat das DKFZ das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg eingerichtet, in dem vielversprechende Ansätze aus der Krebsforschung in die Klinik übertragen werden. Im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), einem der sechs Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung, unterhält das DKFZ Translationszentren an sieben universitären Partnerstandorten. Die Verbindung von exzellenter Hochschulmedizin mit der hochkarätigen Forschung eines Helmholtz-Zentrums ist ein wichtiger Beitrag, um die Chancen von Krebspatienten zu verbessern. Das DKFZ wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft deutscher Forschungszentren.

Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Heidelberg: Krankenversorgung, Forschung und Lehre von internationalem Rang Das Universitätsklinikum Heidelberg ist eines der bedeutendsten medizinischen Zentren in Deutschland; die Medizinische Fakultät der Universität Heidelberg zählt zu den international renommierten biomedizinischen Forschungseinrichtungen in Europa. Gemeinsames Ziel ist die Entwicklung innovativer Diagnostik und Therapien sowie ihre rasche Umsetzung für den Patienten. Klinikum und Fakultät beschäftigen rund 12.800 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter und engagieren sich in Ausbildung und Qualifizierung. In mehr als 50 klinischen Fachabteilungen mit ca. 1.900 Betten werden jährlich rund 66.000 Patienten vollstationär, 56.000 mal Patienten teilstationär und mehr als 1.000.000 mal Patienten ambulant behandelt. Das Heidelberger Curriculum Medicinale (HeiCuMed) steht an der Spitze der medizinischen Ausbildungsgänge in Deutschland. Derzeit studieren ca. 3.500 angehende Ärztinnen und Ärzte in Heidelberg.

Ansprechpartner für die Presse:

Dr. Friederike Fellenberg
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Im Neuenheimer Feld 460
69120 Heidelberg
Tel.: +49 6221 56-5930
Fax: +49 6221 56-5350
E-Mail: friederike.fellenberg@nct-heidelberg.de
www.nct-heidelberg.de

Dr. Sibylle Kohlstädt
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg
Tel.: +49 6221 42-2843
Fax: +49 6221 42-2968
E-Mail: s.kohlstaedt@dkfz.de
www.dkfz.de

Doris Rübsam-Brodkorb
Universitätsklinikum Heidelberg und Medizinische Fakultät der Universität Heidelberg
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Im Neuenheimer Feld 672
69120 Heidelberg
Tel.: +49 6221 56-5052
Fax: +49 6221 56-4544
E-Mail: doris.ruebsam-brodkorb@med.uni-heidelberg.de
www.klinikum.uni-heidelberg.de