

Dem Feind auf der Spur: Neuer Algorithmus erkennt sogar kleinste Krebsmetastasen im ganzen Mausekörper

Forscher des Helmholtz Zentrum München, der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) und der Technischen Universität München (TUM) haben einen Algorithmus entwickelt, der automatisiert Metastasen erkennt. Die neue Technologie findet sogar einzelne streuende Krebszellen im gesamten Körper von Mäusen.

Krebs ist weltweit eine der häufigsten Todesursachen. Mehr als 90 Prozent der Krebspatienten sterben nicht an den Folgen des Primärtumors, sondern an denen der Metastasen. Krebsmetastasen entstehen in der Regel aus einzelnen streuenden Krebszellen, die dem Immunsystem des Körpers entkommen konnten. Bisher war es aufgrund der begrenzten Auflösung von Bildgebungsverfahren wie Biolumineszenz und MRT nicht möglich, diese Zellen im gesamten Körper zu detektieren. Die Folge: Spezifische Verbreitungsmechanismen verschiedener Krebsarten waren bisher relativ wenig bekannt, was die Entwicklung neuer Therapieansätze erschwert. Daher war es bis dato auch nur schwer möglich, die Wirksamkeit neuer Wirkstoffkandidaten systematisch zu überprüfen.

Deep Learning übertrifft Menschen bei der Erkennung von Metastasen

Das Team um Dr. Ali Ertürk, Direktor des Instituts für Tissue Engineering und Regenerative Medizin am Helmholtz Zentrum München, hat sich zum Ziel gesetzt, diese Hürde zu überwinden. Zuvor hatte das Team bereits vDISCO entwickelt – eine Methode für das sogenannte Tissue Clearing, das das Gewebe eines ganzen Mausekörpers transparent machen kann, um einzelne Zellen abzubilden. So war es den Forschenden nun in dieser Studie mit Hilfe von Laser-Scanning-Mikroskopen möglich, kleinste Metastasen bis hin zu einzelnen Krebszellen im transparenten Gewebe der Mausekörper zu erkennen.

Da eine manuelle Analyse solcher hochauflösender Bilddaten jedoch extrem zeitaufwendig wäre und derzeit verfügbare Algorithmen für diese Art der Datenanalyse eine nur begrenzte Zuverlässigkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit bieten, entwickelte das Team einen neuartigen Deep-Learning-Algorithmus namens DeepMACT. Damit können sie Krebsmetastasen automatisiert erkennen, analysieren und die Verteilung therapeutischer Antikörper in vDISCO-Präparaten abbilden. Der DeepMACT-Algorithmus erfasst die Metastasen mit einer vergleichbaren Genauigkeit wie ein menschlicher Experte – allerdings in mehr als der 300-fachen Geschwindigkeit. „Mit nur wenigen Klicks kann DeepMACT die manuelle Erkennungsarbeit von Monaten in weniger als einer Stunde erledigen. Wir können nun täglich Hochdurchsatz-Analysen von sogar kleinsten Metastasen bis hin zu einzelnen streuenden Tumorzellen durchführen“, sagt Oliver Schoppe, einer der beiden Erstautoren der Studie und Doktorand in der Gruppe von Prof. Dr. Bjoern Menze am TranslaTUM, dem Zentrum für Translationale Krebsforschung der TUM.

Zellen erkennen, Daten sammeln, über Krebs lernen

Mit DeepMACT konnten die Forschenden neue Erkenntnisse über die spezifischen metastatischen Profile verschiedener Tumormodelle gewinnen. Die Charakterisierung der Verbreitungsmuster ermöglicht die Entwicklung von Therapien, die speziell auf die unterschiedlich metastasierenden Krebsarten ausgerichtet sind. Neue Erkenntnisse wurden durch DeepMACT beispielsweise im

Bereich Brustkrebs gewonnen: So stieg in den Beobachtungen des Teams die Anzahl kleiner Metastasen im Laufe der Zeit im gesamten Mausekörper deutlich an. „Keines dieser Merkmale konnte bisher mit herkömmlichen Biolumineszenz-Bildgebungsverfahren nachgewiesen werden. DeepMACT ist die erste Methode, die eine quantitative Analyse des metastatischen Prozesses im Ganzkörpermaßstab ermöglicht“, ergänzt Dr. Chenchen Pan, Postdoc am Helmholtz Zentrum München und ebenfalls Erstautor der Studie. „Unsere Methode erlaubt es uns auch, das Targeting von Tumorantikörpertherapien genauer zu analysieren.“

Wie wirksam sind aktuelle Krebstherapien?

Mit DeepMACT verfügen die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler nun über ein Werkzeug, mit dem sie die Wirksamkeit klinischer Krebstherapien mit tumorspezifischen monoklonalen Antikörpern beurteilen können. Als repräsentatives Beispiel quantifizierte das Team mit DeepMACT die Wirksamkeit des therapeutischen Antikörpers 6A10, der nachweislich das Tumorwachstum reduziert. Die Ergebnisse zeigten, dass 6A10 bis zu 23 Prozent der Metastasen in den Körpern der betroffenen Mäuse verfehlen kann. Dies macht deutlich, wie wichtig die Analyse der Targeting-Wirksamkeit auf Ebene einzelner Metastasen für die Entwicklung neuartiger Tumorwirkstoffe ist. Das Verfahren kann potenziell auch die Verteilung von kleinmolekularen Medikamenten verfolgen, wenn sie mit Fluoreszenzstoffen gefärbt sind.

Den metastatischen Prozess stoppen

Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse, dass DeepMACT nicht nur eine leistungsstarke Methode zur umfassenden Analyse von Krebsmetastasen bietet, sondern dass es auch ein präzises Werkzeug für die Bewertung therapeutischer Wirkstoffe in vorklinischen Studien ist. „Der Kampf gegen den Krebs ist seit Jahrzehnten im Gange. Es ist noch ein langer Weg, bis wir die Krankheit endlich besiegen können. Um effektivere Krebstherapien zu entwickeln, müssen wir die metastatischen Mechanismen bei verschiedenen Krebsarten verstehen. Ziel ist es, tumorspezifische Medikamente zu entwickeln, die den metastatischen Prozess stoppen können“, erklärt Ertürk.

DeepMACT ist öffentlich verfügbar und kann in jedem Labor eingesetzt werden, das sich auf verschiedene Tumormodelle und Behandlungsmöglichkeiten konzentriert. „Heute liegt die Erfolgsrate klinischer Studien in der Onkologie bei rund 5 Prozent. Wir glauben, dass DeepMACT den Entwicklungsprozess von Medikamenten in der vorklinischen Forschung erheblich verbessern kann. So könnte es helfen, leistungsfähigere Wirkstoffkandidaten für klinische Studien zu finden und hoffentlich dazu beitragen, viele Leben zu retten.“

Im Video mehr über DeepMACT erfahren: <https://vimeo.com/374124521>

Originalpublikation

C. Pan et al., 2019: [Deep learning reveals cancer metastasis and therapeutic antibody targeting in the entire body](#). Cell, DOI: 10.1016/j.cell.2019.11.013