

Die Wirkung von Medikamenten auf Krebszellen messen

Ein neuer Ansatz der Universität Zürich zeigt sehr präzise die Wirkung von Medikamenten und die Verteidigungsmechanismen von Krebszellen auf. Mit der Methode können rasch verschiedene Medikamente und Behandlungskombinationen auf Zellebene getestet werden.

Krebszellen sind Körperzellen, die ausser Kontrolle geraten sind. Weil sie körpereigene Zellen sind, ist es umso schwieriger, sie wirksam zu bekämpfen: was ihnen schadet, schadet meist auch den gesunden Zellen. Deshalb gilt es herauszufinden, was die besonderen Schwachstellen von Krebszellen sind.

Bei bestimmten Arten von Brust- und Eierstockkrebs zum Beispiel ist eine solche Schwachstelle gegeben durch Mutationen bestimmter Gene mit Funktionen bei der DNA-Reparatur. Werden solche Krebszellen mit einer Gruppe neu zugelassener Medikamente – den sogenannten PARP-Inhibitoren – behandelt, kommt es zu Problemen bei der Verdopplung des Erbguts und schliesslich zum Zelltod. Normale Zellen hingegen lösen diese Probleme einfach mit Hilfe ihrer intakten Reparaturmaschinerie.

Wirkung der Medikamente an tausenden Zellen beobachtet

Das Institut für Molekulare Mechanismen bei Krankheiten der Universität Zürich untersucht an Krebszellkulturen, welche Wirkung die neue Medikamentengruppe genau hat. «Mit unserer Methode der fluoreszenzbasierten Hochdurchsatz-Mikroskopie können wir an tausenden von Zellen gleichzeitig beobachten, wann ein Medikament wie wirkt», erklärt die Post-Doktorandin Jone Michelena. Ihre Messungen ergaben, dass die PARP-Inhibitoren in den Zellen ihr Zielprotein an der DNA blockieren und die Verdopplung des Erbgutes erschweren. Die DNA wird so geschädigt. Werden diese Schäden nicht schnell behoben, können sich die Zellen nicht mehr vermehren.

Der neue Ansatz ermöglicht es erstmals, die initiale Reaktion von Krebszellen auf PARP-Inhibitoren zu analysieren. Das Besondere an dem sehr sensitiven Verfahren ist die hohe Anzahl von einzelnen Zellen, die gleichzeitig und in hoher Auflösung mithilfe der automatisierten Mikroskope am Zentrum für Mikroskopie und Bildanalyse der UZH ausgewertet werden können. Krebszellen sind individuell verschieden und reagieren unterschiedlich auf Medikamente, je nachdem welche Mutationen sie aufweisen und in welcher Phase des Zellzyklusses sie sich gerade befinden. Diese Unterschiede können die UZH-Forschenden nun sichtbar machen und präzise quantifizieren.

Schnelle und präzise Tests der Krebszellen

In der Praxis wird der Erfolg von PARP-Inhibitoren und anderen Krebsmedikamenten dadurch gemindert, dass der Krebs bei einigen Patienten zurückkommt – die Krebszellen sprechen irgendwann auf die Medikamente nicht mehr an. Genau für solche Probleme ist die Methode der Zürcher Forschenden besonders geeignet: In kurzer Zeit können Zellen getestet werden, bei denen verschiedene Gene gezielt ausgeschaltet werden. Dadurch zeigt sich, welche Zellfunktionen Voraussetzung dafür sind, ob ein bestimmtes Medikament wirkt oder nicht.

Zudem können die Wirkmechanismen von kombinierten Medikamenten genau untersucht werden. In

ihrer Studie hat Jone Michelena bereits eine solche Kombination entdeckt, die die Zellteilung von Krebszellen deutlich stärker hemmt als die beiden Mittel für sich alleine genommen. «Wir hoffen, dass dank unserem Ansatz noch effizienter nach Strategien gegen den Krebs gesucht werden kann», sagt Matthias Altmeyer, Forschungsgruppenleiter am Institut für Molekulare Mechanismen bei Krankheiten an der UZH.

Literatur:

Jone Michelena, Aleksandra Lezaja, Federico Teloni, Thomas Schmid, Ralph Imhof, Matthias Altmeyer. Analysis of PARP inhibitor toxicity by multidimensional fluorescence microscopy reveals mechanisms of sensitivity and resistance. Nature Communications. July 11, 2018. DOI: 10.1038/s41467-018-05031-9

Weitere Informationen:

<http://www.media.uzh.ch>