

Tumorwachstum systembiologisch verstehen

Am Center Systems Biology in Stuttgart werden Multiskalen-Simulationen zum Tumorwachstum entwickelt, bei denen auch der Einfluss von pharmakologischen Wirkstoffen und Bestrahlung berücksichtigt werden kann. Es soll vorhersagbar werden, wie sich Wirkstoffe im Gewebe ausbreiten und verteilen. Forschern und Klinikern nützt das Verfahren bei der Entwicklung effizienterer Therapien.



Prof. Dr.-Ing. Dr. h. c. Matthias Reuss hat in der deutschen Systembiologie von Anfang an mitgearbeitet und war bereits beim ersten HEPATOSYS-Verbund mit dabei. © CSB, Universität Stuttgart

Die Stuttgarter Systembiologie wurde bei der Erforschung des Tumorwachstums in die deutschlandweite BMBF-Initiative „FORSYS – Forschungseinheiten der Systembiologie“ eingebettet, an der gleich mehrere Institute der Universität Stuttgart mitgearbeitet haben. Mit

weiteren Partnern an den Universitäten Tübingen und Magdeburg sowie dem Dr. Margarete Fischer-Bosch Institut für Klinische Pharmakologie (IKP) des Robert-Bosch-Krankenhauses in Stuttgart und dem Bayer-Konzern als Industriepartner ist das Projekt „A Systems Biological Approach to Predictive Cancer Therapy“ ein Schwergewicht in der Tumorforschung. Erstmals sollten hier systematisch und über mehrere Größenskalen hinweg das Tumorwachstum und der Einfluss von Medikamenten darauf simuliert werden. „Mit unseren Simulationen decken wir die Skalen von der intrazellulären Ebene bis zum Tumor inklusive seines Blutgefäßsystems ab, die Verbundforschung insgesamt reicht bis zum Multiorgansystem“, sagt Prof. Dr. Dr. h. c. Matthias Reuss, Seniordirektor des Zentrums für Systembiologie (CSB, Center Systems Biology) in Stuttgart.

Die Stuttgarter Gruppe setzt mit ihren Simulationen an einem entscheidenden Zeitpunkt in der Tumorentwicklung an: Wenn der Tumor einige Millimeter groß ist, fangen die inneren Tumorzellen an infolge Sauerstoff- und Nährstoffmangel abzusterben, während sich die äußeren, durch das umliegende Gewebe versorgten Zellen weiter vermehren. Kurzzeitig herrscht eine Gleichgewichtssituation, in der etwa so viele Zellen absterben wie neue hinzukommen. „In der Mangelsituation bilden die inneren Zellen dann Signalstoffe, die aus dem Tumor in die nächstgelegenen Blutgefäße diffundieren und dort die Angiogenese, also die Neubildung von Blutgefäßen in das Tumorgewebe hinein veranlassen“, so Reuss. Auf diesem Weg sorgt der Tumor selbst für sein Ver- und Entsorgungssystem und kann sich weiter ausbreiten. Die einwachsenden Blutgefäße sind gleichzeitig aber auch ein geeigneter Zugang für Wirkstoffe zur Tumorbekämpfung.

Mit ihren Simulationen wollen die Stuttgarter einerseits dazu beitragen, das Tumorwachstum und seine Dynamik besser zu verstehen, und auf der anderen Seite erforschen, wie gut oder schlecht bestimmte Wirkstoffe an ihre Wirkungsorte gelangen. Denn die Wirkstoffmoleküle werden je nach Größe und Struktur auf ihrer Reise gleich mehrfach behindert. Sie müssen Zellmembranen durchdringen und werden von Bestandteilen der extrazellulären Matrix von ihrem Weg abgelenkt.

Agentenbasierte Modelle ebnen den Weg zur individuellen Therapie

Um das Gesamtgeschehen vom Zell- bis zum Gewebeniveau zu simulieren, hat Holger Perfahl aus dem Reuss-Team mit internationalen Experten aus Oxford, Nottingham und Barcelona ein spezielles Software-Programm entwickelt, inklusive einer geeigneten Visualisierung. Perfahl brachte dafür die idealen Voraussetzungen mit: je ein Diplom in Mathematik und eines in Maschinenbau und den Willen, sich in biologische Zusammenhänge einzuarbeiten.

Er nutzt für seine Arbeit die Methode der agentenbasierten Modellierung. Hierbei wird das Verhalten eines Gesamtsystems dadurch bestimmt, wie einzelne Bestandteile, die Agenten, interagieren. „Das kann man sich so ähnlich vorstellen wie beim Schwarmverhalten von Vögeln und Fischen, das durch die Interaktionen der einzelnen Tiere mit ihren Nachbarn bestimmt wird“, erklärt Reuss, und Perfahl ergänzt: „Bei den Tumorsimulationen können sowohl einzelne Zellen als auch Gruppen davon als Agenten definiert werden, je nachdem, mit welcher Fragestellung und auf welcher Skala die Prozesse simuliert werden. Intrazellulär simulieren wir zum Beispiel Signal- und Regulationswege, die hier relevant sind, auf der Gewebeebene ist die Verteilung von Wirkstoffmolekülen relevant. Wir haben Schnittstellen in den einzelnen Skalen definiert, über die wir eine Simulation des Gesamtsystems realisieren können.“

Dabei geht es nicht nur darum, die Wirkung von einzelnen Pharmaka vorherzusagen. Auch Kombinationstherapien mit mehreren Wirkstoffen und Kombinationen von Chemo- und Strahlentherapie können mit dem Stuttgarter System simuliert werden. „Wir sind in der Lage, die



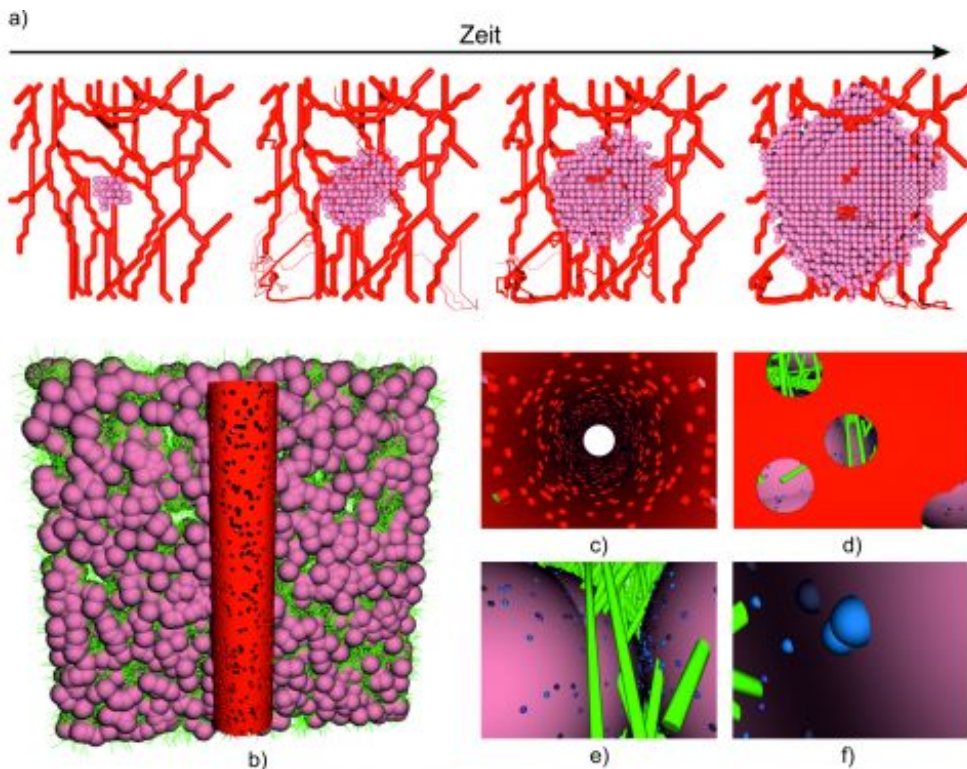
Holger Perfahl hat sowohl ein Diplom in Mathematik als auch in Maschinenbau, beides kommt ihm in der Systembiologie sehr zugute. © CSB, Universität Stuttgart

Effekte von antiangiogenetischen Wirkstoffen und einer Strahlengabe zusammenzurechnen. Die kombinatorischen Effekte werden dann immer wieder experimentell verifiziert. Die Iterationszyklen zwischen Modell und Experiment helfen uns, die Modelle immer genauer einzustellen“, sagt Perfahl.

Ein besonders innovativer Ansatz ist die Kombination der virtuellen Berechnungen mit der 3D-Bildgebung aus echten Tumoren. Diese liefert die Gruppe um Prof. Dr. Bernd Pichler von der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen. Die virtuellen Simulationen sollen direkt in die 3D-Aufnahmen integriert werden. „Damit erzeugen wir eine Art Cyberspace, in dem wir noch authentischer die Wirkung von Medikamenten und Strahlentherapie untersuchen können“, sagt Reuss.

Zunächst wird dieser neue Ansatz im Mausmodell getestet. Dazu werden im Verlauf des Tumorwachstums immer wieder 3D-Bilder aufgenommen und mit den Simulationen verglichen, die die anfänglichen 3D-Bilder in Kombination mit den Computerdaten lieferten. „Momentan sind die 3D-Aufnahmen noch nicht hoch genug aufgelöst, so dass wir mit einer Modellvergrößerung arbeiten. Wir sind jedoch dabei, über große Gebiete des Tumors hinweg histologische Schnitte aus Tumorbiopsien zu digitalisieren und im Computer über das Raster der 3D-Aufnahmen zu legen“, sagt Perfahl. Die Dreifach-Kombination – histologische Schnitte, 3D-Bilder und Computermodelle – ist damit ein wichtiger Schritt auf dem Weg zur computergestützten Therapie.

Die Vision einer computergestützten Therapie



Die obere Grafik zeigt eine Simulation des Tumorwachstums, wobei auch der Einfluss auf das vaskuläre System berücksichtigt ist (gesunde Zellen sind nicht dargestellt). Grundlage sind In-vivo-Imaging-Daten aus dem Mausmodell, die Weiterentwicklung des Tumors wird virtuell simuliert. Die untere Grafik zeigt die virtuelle Ausbreitung von Wirkstoffmolekülen im Tumorgewebe. Grün markiert sind Hindernisse, zum Beispiel in der extrazellulären Matrix. Rechts ist der Weg durch ein Blutgefäß gezeigt und der Übertritt von Wirkstoffmolekülen durch die Blutgefäßwand in das Gewebe. Neben der Bewegung der Moleküle wird auch ihre Reaktion mit Rezeptoren an der Zelloberfläche erforscht. © Holger Perfahl, CSB Universität Stuttgart

Eines der Ziele der virtuellen Mühen ist es, in der praktischen Anwendung Nebenwirkungen zu reduzieren, wie Reuss erklärt: „Wenn wir die Wirkungsweise exakt simulieren, könnte man zunächst eine relativ geringe Wirkstoffdosis einsetzen, mit der nur ein Teil des Tumors zerstört wird. Die so entstehenden ‚Löcher‘ im Tumorgewebe könnten zur Passage einer weiteren Dosis genutzt werden, um den Tumor weiter zu zerstören.“ Von einer derartigen computergestützten Therapie sind die Forscher zwar noch weit entfernt, aber in dieser Richtung wird interdisziplinär weitergeforscht. Grenzen setzen momentan auch noch die Rechnerkapazitäten. „Zurzeit benötigt die Standardsimulation eines Tumors mit einer Kantenlänge von einem Millimeter etwa acht Tage“, so Perfahl. Die Forscher haben jetzt jedoch Zugang zum neuen Superrechner Hermit, der direkt nebenan im Höchstleistungsrechenzentrum Stuttgart HLRS steht. Perfahl macht sich nun daran, die Simulationssoftware auf die parallele Rechnerarchitektur von Hermit abzustimmen, um die Rechenzeiten in Zukunft zu verkürzen.

In einem neuen BMBF-Projekt gehen die Stuttgarter Systembiologen eine weitere Herausforderung an: Sie wollen in Zukunft auch unterschiedliche Tumorgeometrien berücksichtigen und interindividuelle Unterschiede von Patient zu Patient. „Das neue Projekt ‚Holistic multi-scale modelling of targeted protein therapeutic action: towards predicting effective treatment of cancer‘ ist quasi die Fortsetzung der FORSYS-Arbeiten, mit der wir ab 2013 die große Variabilität von Tumoren berücksichtigen wollen, und zwar zunächst konkret am Darmmodell“, so Reuss. Da ein Darmtumor nicht gleichmäßig in alle Richtungen wächst, ist er für die Forscher ein gutes Beispiel, um unterschiedliche Geometrien und Strukturen in ihre Simulationen zu integrieren.

Fachbeitrag

08.10.2012

leh (01.10.2012)

BioRegio STERN

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Universität Stuttgart

Center Systems Biology CSB

Prof. Dr.-Ing. Dr. h. c. Matthias Reuss

Holger Perfahl

Nobelstr. 15

70569 Stuttgart

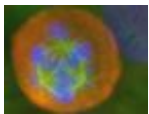
Tel.: 0711/ 685 - 64573

E-Mail: matthias.reuss(at)ibvt.uni-stuttgart.de

holger.perfahl(at)ibvt.uni-stuttgart.de

▶ [CSB Stuttgart](#)

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Krebserkrankungen – Grundlagenforschung, Erfolge und Trends



Systembiologie: das Komplexe begreifbar machen
