Therapieresistenz von Brustkrebs, Darmkrebs und Krebs der Bauchspeicheldrüse überwinden

Mit dem Fortschreiten einer Krebserkrankung verändern sich Tumorzellen kontinuierlich, so dass ein Tumor letztendlich aus einer Vielzahl unterschiedlicher Zellklone mit unterschiedlichen Eigenschaften besteht – man spricht von „Tumorheterogenität". Dabei entwickeln die Krebszellen vielfach Resistenz gegen die verfügbaren Therapien.

Das interdisziplinäre Forschungsnetzwerk SATURN3 will bei Bauchspeicheldrüsenkrebs, Brustkrebs und Darmkrebs die molekularen Ursachen entschlüsseln, die zur Entstehung von Therapieresistenzen führen. Das Ziel ist, neue Wege zu finden, um Resistenzen vorzubeugen und diese sogar durch effizientere Behandlungen zu überwinden.

Koordiniert wird SATURN3 von Forschenden vom Deutschen Konsortium für translationale Krebsforschung (DKTK), vom Westdeutschen Tumorzentrum (WTZ) des Universitätsklinikums Essen, vom Stammzellinstitut HI-STEM, vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und der Technischen Universität München (TUM). Im Rahmen der Nationalen Dekade gegen Krebs fördert das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) das Vorhaben mit insgesamt über 15 Mio. Euro über fünf Jahre.

Auch Tumoren, die zunächst gut auf eine Behandlung ansprechen, nehmen oft ihr Wachstum wieder auf oder breiten sich sogar über Metastasen im ganzen Körper aus. Die Ursache dafür ist, dass sich Krebszellen beim Fortschreiten der Erkrankung stetig weiterentwickeln. Sie durchlaufen regelrecht eine Evolution, in deren Verlauf sie sich in voneinander abweichende Zellklone differenzieren, die neue biologische Eigenschaften erlangen. „Diese neu erworbenen molekularen Merkmale erlauben den Krebszellen sehr häufig, der Wirkung von zunächst wirksamen Medikamenten zu entkommen. Die Therapieresistenz ist die gefährlichste Begleiterscheinung der Tumorevolution", erklärt Jens Siveke vom Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung und vom Westdeutschen Tumorzentrum des Universitätsklinikums Essen.

Siveke ist der Koordinator des neuen interdisziplinären Forschungsnetzwerks SATURN3, das den biologischen Hintergründen der Therapieresistenzen auf den Grund gehen will, die als Konsequenz der Heterogenität von Tumorzellen entstehen. Insgesamt 13 Forschungseinrichtungen sind an SATURN3 beteiligt.

Das BMBF hat im Rahmen der Nationalen Dekade gegen Krebs eine neue Förderrichtlinie eingerichtet, die erfolgversprechenden wissenschaftlichen Kooperationsprojekten ermöglichen soll, diese Zusammenhänge zu erforschen und damit zu besseren Behandlungsoptionen für therapieresistente Tumoren beizutragen. SATURN3 wurde nun als eines von zwei Projekten zur Förderung ausgewählt.

„Damit trägt das BMBF zur Klärung einer der großen ungelösten Fragen der Krebsforschung bei", sagt Michael Baumann, Vorstandsvorsitzender des DKFZ und Ko-Vorsitzender im Strategiekreis der Nationalen Dekade gegen Krebs. „Die hochkarätigen Konsortien, die nun ihre Arbeit aufnehmen können, haben gute Aussichten, mit ihren Ergebnissen die Krebsmedizin entscheidend voranzubringen."

Die im Projekt SATURN3 vernetzten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler konzentrieren sich auf drei Krebsarten, die heute noch sehr schwierig zu behandeln sind – und die sehr viele Menschen betreffen: Darmkrebs, Krebs der Bauchspeicheldrüse sowie zwei besonders aggressive Formen von Brustkrebs (Triple-negativ und Luminal B).

Das Besondere am Konzept von SATURN3 ist, dass den Patientinnen und Patienten nicht nur bei der Erstdiagnose Tumorbiopsien entnommen werden, sondern dass im Verlauf der Erkrankung mehrfach Gewebeproben der Tumoren gewonnen werden. So erhalten die Forschenden auch Tumorzellen, die bereits Resistenzen entwickelt haben.

Das Tumormaterial wird dann genetisch, epigenetisch und funktionell untersucht, und zwar für jede einzelne Zelle separat, um die extreme Heterogenität der Tumoren darzustellen. Dabei können die beteiligten Forschungsteams auf modernste analytische Techniken, bildgebende Verfahren sowie Methoden der künstlichen Intelligenz zugreifen, die bei den Partnerinstitutionen des Konsortiums etabliert sind.

„So machen wir uns für jeden Patienten ein zeitaufgelöstes, mehrdimensionales Bild der Tumoren auf Einzelzell-Ebene. Dabei

können wir erkennen, mit welchen molekularen Anpassungen sich die Krebszellen den jeweiligen Therapien entziehen. Ist dieser Prozess verstanden, können wir ihn möglicherweise gezielt blockieren", erklärt Andreas Trumpp vom DKFZ, Ko-Koordinator von SATURN3. „An Tumor-Organoiden, die in der Kulturschale aus dem Tumormaterial gezüchtet werden, werden wir die neuen therapeutischen Ansätze zur Resistenzüberwindung erproben und dann in einem weiteren Validierungsschritt in Tiermodellen prüfen."

Wilko Weichert von der Technischen Universität München und ebenfalls Ko-Koordinator von SATURN3, erklärt: „Letztendlich ist unser Ziel, molekulare Veränderungen der Krebszellen zu identifizieren, die als zuverlässige Biomarker auf eine entstehende Resistenz hinweisen. In frühen klinischen Studien wird dann geprüft, ob sich diese mit neuen zielgerichteten Medikamenten oder Wirkstoffkombinationen überwinden lassen." Zum SATURN3-Konsortium zählen daher auch Arbeitsgruppen, die große Expertise in der Entwicklung von klinischen Studienprotokollen haben. SATURN3 wird außerdem beraten und unterstützt durch Patientenvertreterinnen und -vertreter, die ihre Erfahrungen direkt in den Forschungsprozess einbringen.

„Die aus der Heterogenität entstehenden Therapieresistenzen sind ein immenses medizinisches Problem. Je genauer wir diese Vorgänge im Tumor verstehen, desto besser können wir Strategien entwickeln, die verhindern, dass Krebstherapien ihre Wirksamkeit verlieren", fasst Studienkoordinator Jens Siveke die Ziele von SATURN^3 zusammen.

An SATURN^3 beteiligte Institutionen (alphabetisch):

- Deutsches Konsortium für translationale Krebsforschung (DKTK)
- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
- European Molecular Biology Laboratory (EMBL), Heidelberg
- Georg Speyer Haus Frankfurt
- German Breast Group
- HI-STEM gGmbH
- Universitätsklinikum Aachen
- Universitätsklinikum Essen
- Universitätsklinikum Freiburg
- Universitätsklinikum Göttingen
- Universitätsklinikum Heidelberg
- Universitätsklinikum Köln
- Universitätsklinikum Regensburg
- Technische Universität München (TUM) mit ihrem Universitätsklinikum rechts der Isar

Informationen:

ATURN^3: Spatial and Temporal Resolution of Intratumoral Heterogeneity in 3 hard-to-treat Cancers
HI-STEM: Heidelberg Institute for Stem Cell Technology and Experimental Medicine

---

Pressemitteilung

18.11.2021
Quelle: Deutsches Krebsforschungszentrum

Weitere Informationen

- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg
- Deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK)
- Westdeutsches Tumorzentrum
- Technische Universität München
- Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)
- Nationale Dekade gegen Krebs