

Den Brustkrebs gezielt therapieren

Bei der Krebstherapie spielen Präzisionsmedizin und Big Data eine immer größere Rolle. Sie sollen neue Antworten auf die zentrale Frage geben, bei welchem Tumor eine bestimmte Therapie anspricht und bei welchem nicht.

JOSEF BRUCKMOSER

Zielgerichtete Therapien für individuelle Patientinnen und Patienten zu entwickeln steht derzeit in der Krebsforschung ganz oben. Zum einen geht es darum, die Mikroumgebung des Tumors zu analysieren. Diese ist ein wesentlicher Steuerungsfaktor bei der Entwicklung einer Krebserkrankung. Zum anderen wird nach aussagekräftigen Biomarkern gesucht, die eine individuelle, zielgerichtete Therapie erlauben. Beides sind Schwerpunkte der Forschung des Salzburg Cancer Research Institute an der III. Medizin und des Cancer Cluster Salzburg.

Im SN-Gespräch erläutert der führende Krebspezialist und Vorstand der Universitätsklinik für Medizin III, Richard Greil, Details.

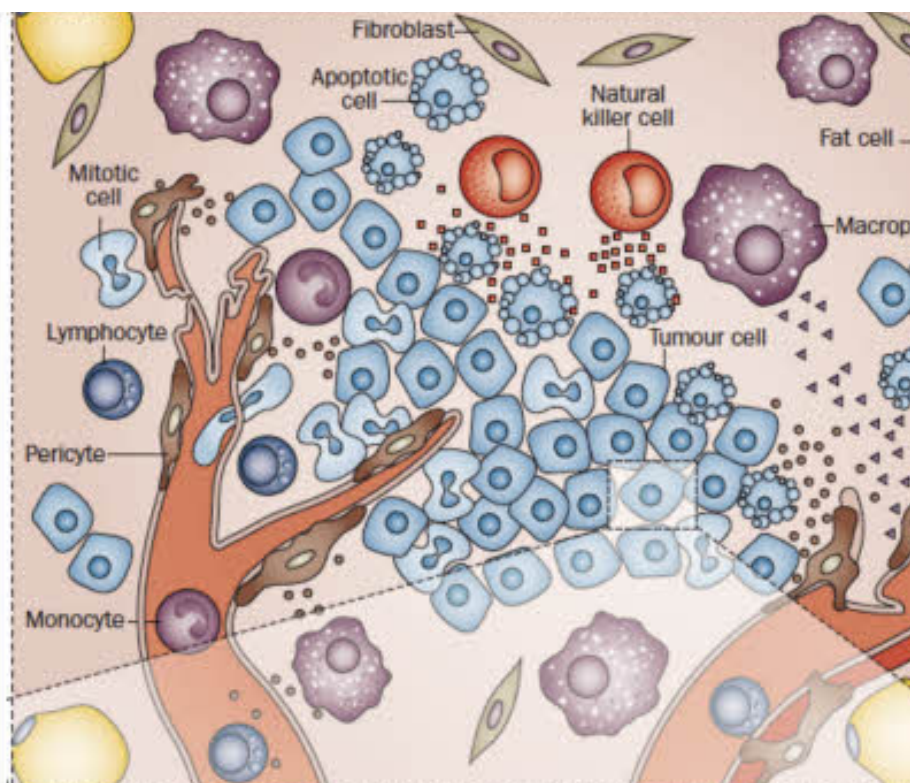
SN: Herr Professor Greil, was sind die Treiber für einen Tumor und wie können Sie diesen auf die Spur kommen?

Greil: Zum einen versuchen wir, Mutationen und Fehlregulationen in der Erbinformation zu identifizieren, die die Entstehung und Entwicklung einer bestimmten Tumorart treiben. Das zielt darauf, diese Treibergene und deren krankhafte Eiweißprodukte mit maßgeschneiderten Therapien anzugreifen.

Zum anderen sehen wir immer deutlicher, dass die Wechselwirkung der Tumorzellen mit ihrer ursprünglich intakten, normalen Umgebung eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung der Krankheit spielt. Die Tumorzellen bringen diese sogenannte Mikroumgebung inklusive der Immunabwehr, die dort patrouilliert, unter ihre Kontrolle und schwächen sie.

SN: Bisher gilt als große Schwierigkeit im Kampf gegen den Krebs, dass Tumorzellen völlig unvorhersehbar mutieren.

Tatsächlich sind die Wechselwirkungen zwischen Tumorzellen und ihrer Immunumgebung extrem komplex: Weniger als drei Prozent aller Tumorkrankheiten weisen ein identisches Mutationsmuster der Tumorzellen auf. Die Zusammensetzung sowie die Aktivierungs- und Erschöpfungszustände der Im-



Das Zusammenspiel der Tumorzellen mit ihrer Umgebung spielt bei der Krebsentwicklung eine entscheidende Rolle.

BILD: SN/SALZBURG CANCER RESEARCH INSTITUTE

munabwehr schwanken sehr stark, sowohl zwischen einzelnen Krebsarten wie auch zwischen Patientinnen und Patienten mit derselben Krebserkrankung.



„Voraussage für Therapie viel genauer.“

Richard Greil,
Vorstand Uni-Klinik

SN: Ihre Ärzte und Forscher haben eine neuartige Technologie entwickelt, mit der der Einsatz einer Immuntherapie bei metastasiertem Brustkrebs verbessert werden kann. Wo setzt diese Technologie an?

Es geht um bestimmte Mammacarcinome (Her2/neu positiv, Anm.), die rund 15 Prozent aller Brustkrebsfälle ausmachen. Dabei ist das Her2-Gen verdoppelt oder es ist krankhaft aktiviert. Die Zellen erhalten ein starkes Wachstumssignal und werden somit resistent gegen den Zelltod. Diese Form von Brustkrebs hatte bis zur Einführung eines Antikörpers, der an der Ober-

fläche dieser Tumorzellen ansetzt (Trastuzumab, Anm.), die schlechteste Prognose aller Brustkrebsformen. Der Antikörper bindet an die Tumorzellen und bringt damit Abwehrzellen an die Krebszellen, die den Tumor zerstören. Dies hat die Prognose dieser Patientinnen signifikant verbessert.

SN: Die Antikörpertherapie greift aber nur bei einem Teil der betroffenen Frauen. Lässt sich jetzt genauer sagen, wem sie hilft und wem nicht?

Bisher haben wir für die Frage, ob die Antikörpertherapie hilft oder nicht, nur eine einzige Information, einen einzigen Marker: das Her2-Signal an der Oberfläche der Tumorzellen. Ist dieses übermäßig vorhanden, wird die Antikörpertherapie eingesetzt – wie Sie richtig sagen, mit teilweisem Erfolg

Daher muss man davon ausgehen, dass die tatsächliche Wirksamkeit der Therapie von zahlreichen weiteren Faktoren im Signalnetzwerk der Zellen selbst und in ihrer Mikroumgebung abhängt. Dazu gehören etwa die Zusammensetzung der Immunabwehr vor Ort, die immunologischen Unterdrückerzel-

len, die Bindegewebszellen und anderes mehr. Daher haben wir nicht eine einzige Eiweißsonde zum Nachweis von Her2 verwendet wie bisher üblich. Vielmehr wurde die extrem hohe Zahl von 10^{13} Einzelsonden markiert und auf ihre Bindung im Tumorgewebe untersucht.

SN: Folgt das dem derzeit verbreiteten Forschungsmodell, aus Big Data eine Wahrscheinlichkeit für die Wirkung einer Therapie abzuleiten?

Wir versuchen bei diesem Forschungsansatz aus der großen Zahl ein Muster zu identifizieren, das die weitgehend unbekannt Wechselwirkungen von Tumor und Mikroumgebung („Interaktom“) darstellt. Dieses Muster konnte aus dem Vergleich zwischen jenen Patientinnen identifiziert werden, die komplett auf die Antikörpertherapie ansprechen, und jenen Patientinnen, bei denen dieselbe Antikörpertherapie völlig versagt. Das heißt, dass wir das Ansprechen auf eine Trastuzumab-Therapie nun signifikant besser voraussagen können.

SN: Können mehr Frauen von dieser Therapie profitieren?

42 Prozent aller Patientinnen, bei denen die bisherige Methode ein Ansprechen auf Trastuzumab vorausgesagt hat, können tatsächlich keinen Gewinn aus der Behandlung ziehen. Wir wissen jetzt, dass es bei diesen Patientinnen nicht zielführend ist, die Antikörpertherapie anzuwenden. Ihnen bleibt eine Therapie erspart, die ihnen nicht hilft.

Gleichzeitig zeigen unsere Forschungsergebnisse, dass 28 Prozent aller Patientinnen, die aufgrund des bisherigen Tests keine Therapie bekommen haben, sehr wohl darauf ansprechen. Diese Patientinnen können nun die Therapie mit größter Erfolgsaussicht erhalten.

Insgesamt vergrößert die Voraussage mit dem neuen Test in Summe das krankheitsfreie Überleben von 56 auf 300 Tage. Die Neuartigkeit dieses technischen Ansatzes, aber auch die medizinischen und ökonomischen Konsequenzen haben hohe Aufmerksamkeit erregt und zur Publikation in einer der anerkanntesten internationalen Fachzeitschriften („Nature Communications“ 2018) geführt.

Die Hypothese wird nun an einem großen Patientenkollektiv weiter getestet.

Hitze und Starkregen zeigen Klimawandel auf

BARBARA MORAWEC

WIEN. Derzeit kämpft Kalifornien mit starker Hitze, während Japan von heftigen Regenfällen heimgesucht wird. Der deutsche Klimaforscher Stefan Rahmstorf vom Potsdamer Institut für Klimafolgenforschung (PIK) sagte am Montag dazu: „Durch die Erderwärmung sind häufigere und schlimmere Hitze- und Extremniederschläge physikalisch zu erwarten.“

Die monatlichen Temperaturextreme seien deutlich häufiger geworden, meint Rahmstorf. Das zeigten Messungen auf der ganzen Welt. Im Schnitt kommen Rekordhitze- und Rekordniederschläge heute weltweit fünf Mal öfter vor, als ohne die globale Erwär-

mung zu erwarten wäre. Das belegt eine neue PIK-Studie. In Teilen Europas, Afrikas und im Süden Asiens hat sich die Zahl der monatlichen Hitzerekorde sogar verzehnfacht.

Auch die weltweiten Regendaten zeigen einen enormen Anstieg der Starkregen in den vergangenen drei Jahrzehnten. In den Ländern Südostasiens wurde eine Zunahme von Rekordregenfällen um 56 Prozent verzeichnet, in Europa um 31 Prozent.

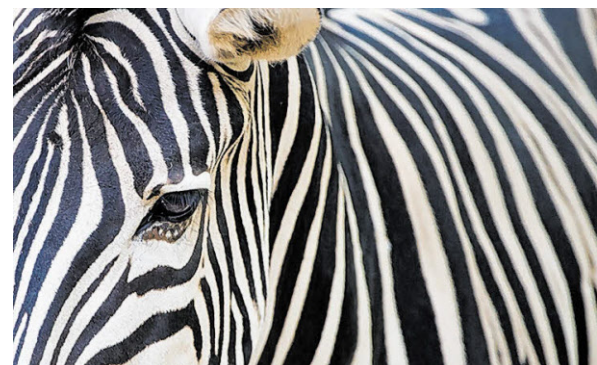
Andere Regionen hingegen beobachten eine Abnahme von Rekordregen. Im Mittelmeerraum beträgt diese Abnahme 27 Prozent, im Westen der USA 21 Prozent. Beide Regionen sind daher seit Jahren von großer Trockenheit bedroht.

Die Streifen kühlen das Zebra nicht

Warum haben die Wildpferde Streifen? Forscher haben viele Theorien.

LUND. Warum die Zebras ein so auffälliges Fell haben, beschäftigt Forscher schon lang. Es gibt verschiedene Theorien darüber. Etwa, dass die Streifen als Insektenschutz dienen, weil die blut-saugenden Bremsen das wilde Muster meiden. Andere Forscher vertreten die These, dass die Streifen es Raubtieren schwerer machen, die Zebras zu erspähen.

Susanne Akesson von der Universität Lund in Schweden überprüfte eine dritte Theorie, die davon ausgeht, dass die Streifen einen kühlenden Effekt haben. Manche Forscher denken, dass sich die dunklen Bereiche des Fells stärker aufheizen als die hellen. Treffe warme Luft über schwarzem Fell auf kühlere Luft



Das Zebra trägt eine der schönsten Fellzeichnungen der Tierwelt.

BILD: SN/APA (DPA)/SEBASTIAN KAHNERT

über weißem Fell, entstünden winzige, kühlende Luftwirbel, so die These. Die schwedischen Forscher wollten diese These überprüfen. Sie füllten große Metallfässer mit Wasser und überzogen sie mit verschiedenen Fellen. Ergebnis: Das Wasser in den mit schwarzem Rinderfell

überzogenen Fässern wurde am heißesten, die Fässer mit weißem Rinderfell blieben am kühlest. Die Wassertemperatur der mit Zebrafell überzogenen Fässer lag genau dazwischen. Ein Effekt durch kühlende Luftwirbel sei also nicht feststellbar, schreibt Akesson.

SN, dpa