

Immer auf der Suche nach Nahrung: Tumorzellen (im Bild pink) wachsen in dieser Darstellung zwischen den Lungenbläschen (im Bild türkis).

MIT NEUARTIGER METHODE SUCHEN BAYER-FORSCHER HOCHWIRKSAME MEDIKAMENTE GEGEN KREBS

Screening in 3-D

Eine Chemotherapie soll alle Krebszellen im Körper vernichten – und den Patienten möglichst heilen. Mit dem sogenannten 3-D-Tumorscreening gehen Bayer-Forscher jetzt neue Wege, um Wirkstoffe zu finden, die klassische Therapien ergänzen und noch wirksamer machen können.

Tumore sind extrem gierig. Damit sie wachsen und sich ihre Zellen immer weiter teilen können, brauchen sie lebensnotwendige Substanzen aus dem Blut der Patienten. Dazu bilden sich immer neue Adern aus, die in den Tumor wachsen und die Krebszellen dort mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgen. Aber oft wächst der Tumor schneller, als die Blutversorgung mithalten kann. Die Folge: Die Zellen im Inneren des Tumors sind unterversorgt. Auf diese Mangelversorgung reagieren sie mit einem Trick: Sie stellen sich schlafend, teilen sich nicht mehr und warten auf Nachschub. Doch genau dieser Mechanismus bereitet vielen Krebsforschern und Ärzten Sorgen. Denn viele Krebsmedikamente, sogenannte Zytostatika, richten sich vor allem gegen die gut versorgten und sich teilenden Zellen im äußeren Bereich eines Tumors.

„Schlafende“ Krebszellen können jederzeit wieder erwachen

Dort greifen die Zytostatika direkt an, unterbinden weitere Teilungen und lassen das erkrankte Gewebe schrumpfen. Aber allzu häufig bleibt nach der Chemotherapie ein kleiner Tumorkern zurück: die „schlafenden Zellen“, die sich im Inneren des Tumors befanden. Und genau diese können teilweise sehr schnell wieder erwachen und weiter wachsen, wenn sie nach Ende der Therapie wieder mit Nährstoffen aus dem Blut versorgt werden.

„Das ist ein wichtiger Grund, warum eine Krebserkrankung auch nach einer scheinbar erfolgreichen Behandlung wieder ausbrechen kann“, sagt Dr. Patrick



Die 3-D-Tumorsphäroide vor Augen: Dr. Patrick Steigemann und seine Kollegen haben quasi dem Computer das Sehen beigebracht. Die Technik hilft bei der Suche unter den rund 500.000 Substanzen.

Steigemann, Biologe im Bereich Lead Discovery bei Bayer HealthCare. Damit das nicht passiert, forschen er und seine Kollegen der Onkologie-Forschung daran, wie sich auch die schlafenden Zellen im Inneren von Tumoren während einer

Chemotherapie erfolgreich ausschalten lassen. Ihr langfristiges Ziel: Sie wollen ein neues Krebsmedikament entwickeln, das in Kombination mit gängigen Zytostatika eben auch die schlafenden Krebszellen angreift – und somit die Risiken für einen Rückfall minimiert. „Hier gibt es bis jetzt noch eine Lücke in der Krebstherapie“, so Steigemann.

Auf der Suche nach einem völlig neuen Wirkstoff

Die Suche nach einem Wirkstoff mit solchen Eigenschaften gleicht der Suche nach der berühmten Nadel im Heuhaufen: „Die bereits bekannten Substanzen führen uns ja nicht weiter – wir brauchen einen völlig neuen Wirkstoff“, erklärt Steigemann. Seine Kollegen und er bedienen sich daher bei der rund dreieinhalb Millionen Verbindungen umfassenden Bayer-eigenen Substanz-Bibliothek und wählten gemeinsam mit den Experten der Medizinischen Chemie daraus zunächst 500.000 möglichst diverse Substanzen aus. „Denn

500.000

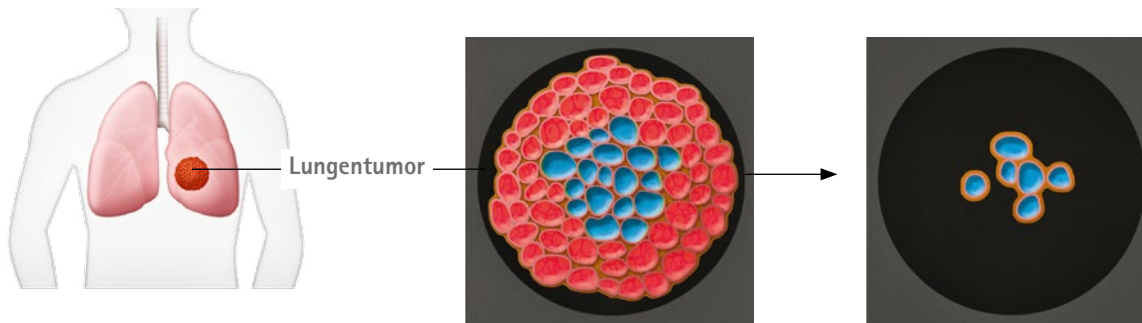
Substanzen

untersuchen Steigemann und sein Team
auf potenzielle Hits.

Quelle: Bayer

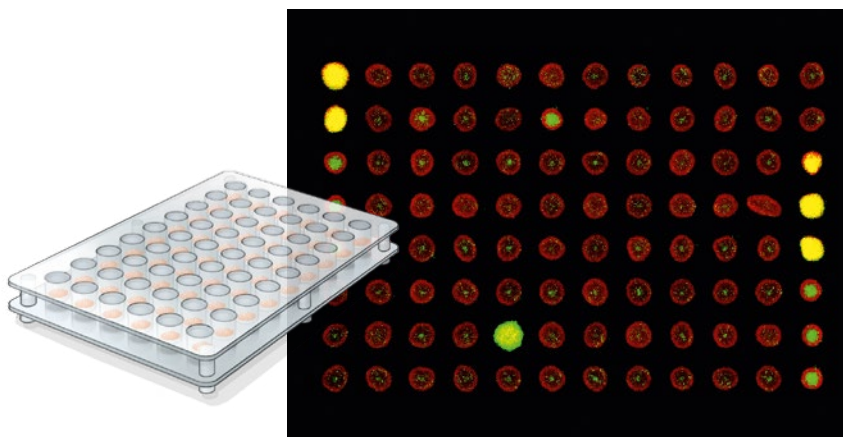
Blick in den Tumor

Damit eine Krebstherapie erfolgreich ist, darf sie keine Tumorzelle übrig lassen. Sonst können sich daraus schnell neue Tumore bilden, die Krankheit kann wieder ausbrechen. Bayer-Forscher suchen deswegen eine Substanz, die vor allem die Zellen im Tumorerinneren bekämpft – und das Potenzial hat, in Kombination mit den gängigen Zytostatika den Krebszellen keine Chance zu lassen.



Bei der klassischen Chemotherapie besteht das Risiko, dass schlafende Zellen nicht erfasst werden.

Die **äußere Zellschicht** eines Lungentumors teilt sich sehr schnell. Die **innenliegenden Zellen** jedoch sind mit Nährstoffen unterversorgt. Deswegen wechseln sie in den Energiesparmodus: Sie teilen sich nicht mehr, stellen sich schlafend und warten auf Nachschub.



Auf dieser Platte mit 96 Vertiefungen werden Sphäroide mit Substanzen behandelt. Nach 72 Stunden im Inkubator zeigt sich das Ergebnis: Deutlich zu sehen ist etwa in der zweiten Reihe von oben in der Mitte, dass der Tumorsphäroid wie gewünscht innen grün (abgestorbene Zellen), außen rot (lebende Zellen) gefärbt ist. Unten mittig hat eine Testsubstanz alle Zellen zerstört. Der Wirkstoffkandidat ist potenziell ein allgemeines Zellgift und ist unbrauchbar. In den Randspalten links und rechts sind Kontrollen zu sehen, darunter Atmungskettengifte und zytotoxische Substanzen.

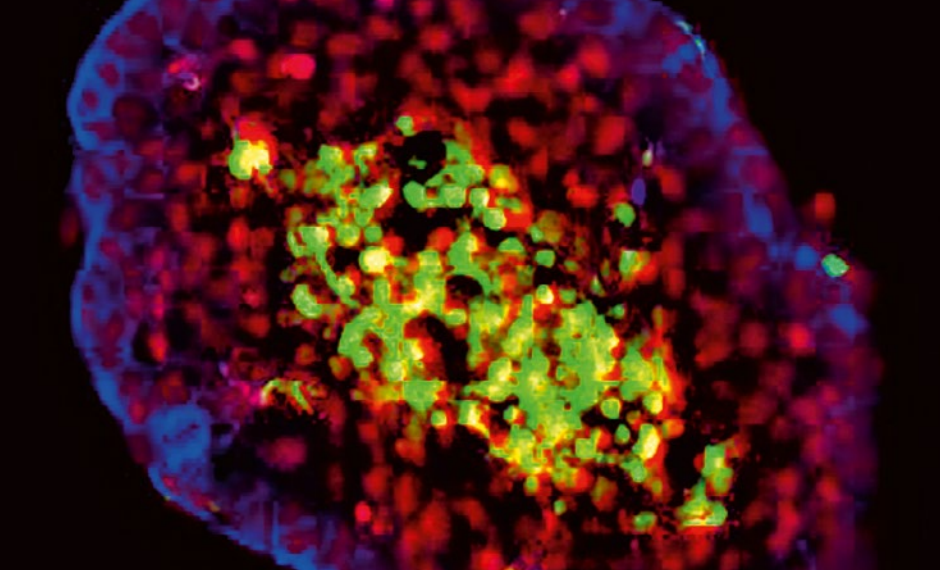
eine interessante Spur könnte zu einer ganzen Reihe verwandter Stoffe führen, unter der sich vielleicht neue Medikamentenkandidaten finden", erklärt Steigemann.

„Wir können diese Verbindungen allerdings nicht einfach an einzelnen Krebszellen in der Petrischale testen“, so Steigemann. Schließlich suchen er und seine Kollegen solche Substanzen, die speziell die schlafenden Zellen im entarteten Gewebe angreifen. Daher brauchen sie räumliche Zellgebilde, die den ech-

ten Tumoren eines Patienten möglichst ähnlich sind. Denn Krebszellen verhalten sich im Körper anders als einzelne Zellen im Labor: „In einem Tumor reagieren die Krebszellen aufeinander. Und jede Zelle wiederum reagiert mit der extrazellulären Umwelt“, sagt Steigemann.

Um die Situation im menschlichen Körper möglichst realitätstreu im Labor nachzustellen und mittels automatisiertem Screening einer Reihentestung zugänglich zu machen, züchten er und seine Kollegen Mikro-Tumore: mikro-

skopisch kleine Krebsgebilde, die sich ähnlich verhalten wie Tumore im Körper. Dazu füllen die Wissenschaftler Nährflüssigkeit und vereinzelte Krebszellen in die Vertiefungen, sogenannte Wells, von Mikrotiterplatten. In diesen Vertiefungen der Kunststoffplatten bilden die Zellen dann innerhalb von vier Tagen kleine, kugelförmige Krebszellaggregate – auch Tumorsphäroide genannt. Anschließend geben die Forscher in jedes Well eine Testsubstanz und geben ihr im auf Körpertemperatur beheizten Inkubator drei Tage Zeit,



Farbenspiel: Mit unterschiedlichen Farbstoffen können die Bayer-Forscher verschiedene Teile des Tumorsphäroids anfärben. Auf dem Foto grün dargestellt sind tote Zellen, rot die Zellkerne und blau das Zytoskelett, das etwa für die mechanische Stabilität wichtig ist.

ihre Wirkung auf die Tumorsphäroide zu zeigen. Insgesamt können so 320 Substanzen pro Platte mithilfe von speziellen Robotersystemen automatisiert getestet werden.

Und auch die darauffolgende Analyse haben die Forscher automatisiert: Eine Kamera fotografiert automatisiert ein mikroskopisches Bild des zuvor mit Fluoreszenzfarbstoffen markierten Sphäroids eines jeden Wells und schießt dabei jeweils zwei Fotos: lebendige Zellen leuchten rot und die toten Zellen sind grün angefärbt. Beide Bilder legt der Computer dann übereinander. So entsteht ein zweifarbige Foto, das deutlich die lebendigen von den abgestorbenen Zellen abgrenzt und so zeigen kann, ob die Substanz wie erhofft wirkt.

Das Verhalten von Zellen in ihrer Umgebung verstehen

„Wir haben dem Computer das Sehen beigebracht“, erklärt Steigemann. „High-Content-Analyse“ nennen er und seine Kollegen dieses Verfahren. Insgesamt rund 2.000 Platten werden in einem Screen analysiert. Dank der neuen Automatisierungs-Technologie brauchen die Bayer-Forscher dafür nur knapp drei Monate statt wie früher mehrere Jahre. „Das Testen von Tumorsphäroiden hilft uns zu verstehen, wie sich Zellen in ihrer natürlichen, dreidimensionalen Umgebung verhalten, um es dann für unsere Therapieansätze nutzen zu können“, sagt

Steigemann. Gefahndet wird bei der Auswertung der Bilder nach genau dem Phänotyp, also dem Erscheinungsbild, das sie suchen: Ein Tumorsphäroid mit möglichst vielen grünen, toten Zellen im Inneren und einer roten, lebendigen äußeren Zellschicht. Denn die Forscher freuen sich nicht über jede tote Zelle bei ihren Versuchen. Steigemann: „Wir wollen bei unserem Ansatz ja nur die unterversorgten, schlafenden Zellen im Inneren des Tumors gezielt angreifen.“ Denn wenn eine Substanz einfach allen Zellen ohne Unterschied den Garaus macht, betrifft das zumeist auch die gesunden Zellen eines Organismus. „Wir brauchen ein therapeutisches Fenster, das eine Heilung ermöglicht“, so der Wissenschaftler.

Die Wirkstoff-Detektive von Bayer haben mit ihrem Hightech-Ansatz unter all den untersuchten Verbindungen bereits vielversprechende Substanzklassen gefunden. Hier gilt es nun zu klären: Wie genau wirken die Substanzen? Und: Lässt sich das Ergebnis aus dem Labor auch auf den Menschen übertragen? Erst wenn die Forscher das ausreichend getestet haben, können sie ihre Wirkstoffe auf den langen Weg durch die klinische Entwicklung schicken. Bis aus ihren Entdeckungen im Labor ein Medikament entsteht, vergehen dann aber mindestens noch zehn Jahre. Doch Steigemann ist optimistisch: „Es ist schließlich der Wunsch und der Traum eines jedes Krebsforschers, schwer kranken Menschen durch die eigene Arbeit helfen zu können.“



Guido Krömer

„Krebs entsteht, wenn das Immunsystem versagt“

„research“ sprach mit Dr. Guido Krömer vom französischen Forschungsinstitut INSERM und der Pariser Universität René Descartes in Frankreich über aktuelle und künftige Entwicklungen in der Krebsforschung.

Was hat die Krebsforschung in den vergangenen Jahren erreicht?


Heute ist es möglich, den individuellen molekularen Aufbau jedes Tumors zu verstehen. Am wichtigsten war jedoch die Erkenntnis, dass Krebs nicht einfach von sich egoistisch verhaltenden Zellen hervorgehoben wird. Vielmehr ist er eine systemische Krankheit, die nur entstehen und sich ausbreiten kann, wenn die Immunüberwachung versagt – spricht: das Immunsystem.

Vor welchen Herausforderungen steht sie heute?

Wir müssen die Komplexität des Tumors verstehen, und zwar auf der Ebene der Krebszellen selbst. Der Tumor ist ein System aus verschiedenen Körperzellen. Wir müssen wissen, wie deren Beziehungen aussehen, da sie letztlich die Entstehung von Krebs und das Tumorwachstum fördern oder hemmen.

Welche Ansätze sind vielversprechend?

Wir alle hoffen, dass das bessere Verständnis jedes einzelnen Tumors auf der molekularen Ebene eines Tages zu einer „individualisierten“ Therapie führt. Ich bin überzeugt, dass es auf dem Gebiet der Immuntherapie spektakuläre Fortschritte geben wird. Wir haben die Chance, Antikrebs-Antworten des Immunsystems durch spezifische und daher „individualisierte“ Behandlung zu stimulieren.

 www.research.bayer.de/3d-tumorscreening
Weitere Infos zum Thema