

Biomarker-Analytik

Individualisierung der Tumor-Diagnostik und Therapie

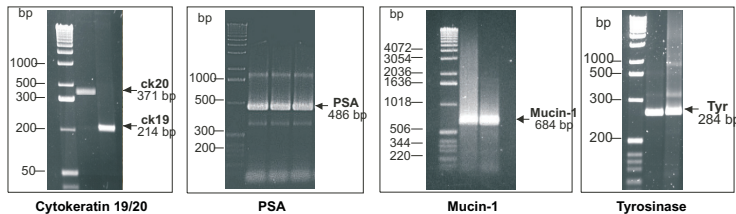
Dr. J. Schnepel, Dr. U. Kübler ^[#]

4. Kooperationsforum der Bayern Innovativ GmbH gemeinsam mit der Universität Würzburg
“Drug Development - Strategien, Technologien, Therapien”
03.12.2009

Krebs ist eine Erkrankung nicht regelbarer Stammzellen. Die Dr. Kübler GmbH verfügt über ein patentiertes System zur Isolierung, Quantifizierung und molekularen Charakterisierung dieser Zellen. Tumor-Stammzellen zirkulieren bereits in der Blutbahn, bevor ein primärer Tumor sichtbar wird; das bedeutet eine Revolution in Vorsorge, Diagnostik und Therapie. Die Zahl der in der Blutbahn zirkulierenden Tumor-Stammzellen korreliert mit dem Verlauf und dem Stadium der Erkrankung. Die molekulare Charakteristik dieser Tumor-Stammzellen ist entscheidend für die Wahl des richtigen Therapeutikums (Kinase-Inhibitoren, monoklonale Antikörper, natürliche Killerzellen, HSP-Proteine). Die Technologien für die personalisierte Medizin sind schon heute verfügbar.^[1-6]

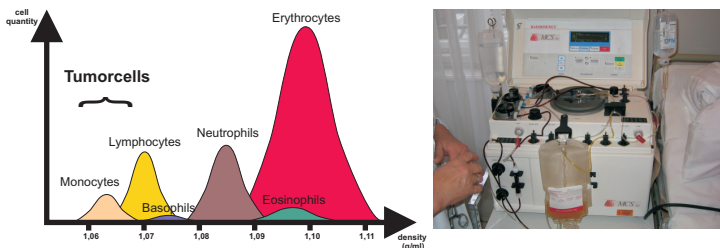
Sicherheits-PCR

Mit Hilfe der RT-PCR (reverse transcriptase-polymerase chain reaction) lassen sich zirkulierende epitheliale Zellen in der Blutbahn qualitativ nachweisen.



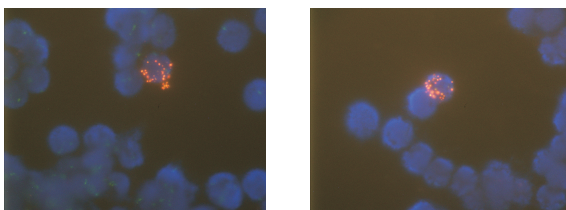
Diagnostische Apherese

Die Diagnostische Apherese ermöglicht die biopsiefreie und quantitative Gewinnung von Tumor-Stammzellen aus der Blutbahn, sowie deren vollständige molekular-pathologische Charakterisierung.^{[1],[4],[8]}



FISH

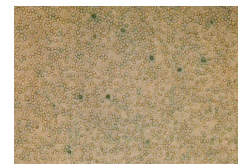
Durch Anwendung der FISH-Analytik (fluorescence in situ hybridisation) gelingt der Nachweis von einzelnen Zellen mit amplifiziertem c-erb/B2-Gen und somit eine Quantifizierung.^[7]



c-erb/B2 Genamplifikation

ELISA

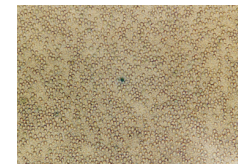
Ein speziell entwickelter ELISA-Test (enzyme linked immunosorbent assay) erlaubt ebenfalls den Einzelzell-Nachweis und somit eine Quantifizierung. Außerdem wird durch die Bestimmung verschiedener molekularer Biomarker ein Expressionsprofil der zirkulierenden Tumor-Stammzelle erstellt.^[8]



c-Met positive Zellen



Oct-3/4 positive Zellen



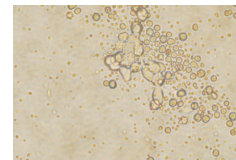
c-erb/B3 positive Zelle

Prognostische und prädiktive BIOMARKER:

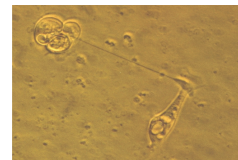
myc	CD44v5/v6
ras	VEGF
p53m	Akt/mTOR
EGFR	Indolamindeoxigenase
erb/B2	Survivin
erb/B3	Oct-3/4
MDR	etc.
c-Met	

Therapeutische Konsequenzen

Eine kombinierte Immuntherapie mit natürlichen Killerzellen und Heat-Shock-Proteinen kann Tumor-Stammzellen gezielt attackieren und vernichten.^[8]



NK-Zellen



Literatur

- ^[1]Dr. Kübler GmbH Deutsches Bundespatent 4228389; Europ. Patent 0.584.715; US-Patent 5,529,903; Japan. Patent JP 211352
 - ^[2]Cancer Stem Cells, Jordan, CT., Guzman, ML., Noble, M., N. Engl. J. Med. 2006 355;12, 1253-61
 - ^[3]Circulating Prostate Specific Antigen-positive Cells correlate with Metastatic Prostate Cancer, Hamdy FC. *et al.*, 1992 69, 392-396
 - ^[4]Nachweis von Tumorstammzellen leitet Paradigmenwechsel ein Deutsches Ärzteblatt Heft 27, 07. Juli 2006
 - ^[5]Tumor Cells circulate in the peripheral blood of all major carcinomas, but not in healthy subjects or patients with non-malignant diseases, Allard, J. *et al*, Clin Cancer Research 6897, 2004
 - ^[6]The evidence for Cancer Stem Cells, Niederhuber, J., (NCI, Bethesda) 5th Int. H.F.C. Behr-Symposium 2008, DKFZ Heidelberg
 - ^[7]Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene, Slamon, DJ., *Et al.*, Science 235, 1987, 177-182
 - ^[8]Isolation and Characterization of Circulating Cancer Cells as Vaccine Candidates, Dr. Kübler GmbH, Cancer Vaccines 1996, New York
- Weiterführende Literatur unter www.kueblergmbh.com