

Biomarker-Analytik Individualisierung der Tumor-Diagnostik und Therapie

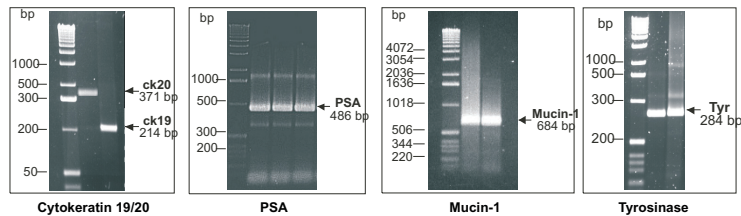
Dr. J. Schnepel, Dr. U. Kübler ^[#]

Forum Life Science 2009, TU München, Garching

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]

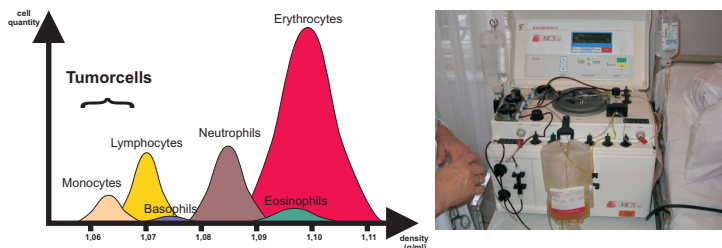
Sicherheits-PCR

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



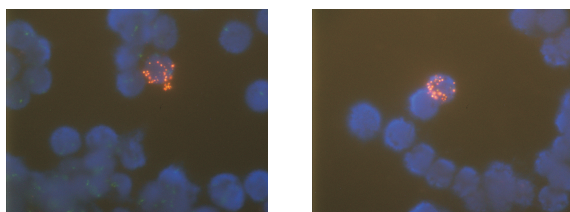
Diagnostische Apherese

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

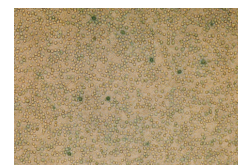
Durch Anwendung der FISH-Analytik (fluorescence in situ hybridisation) gelingt der Nachweis von einzelnen Zellen mit amplifiziertem c-erb/B2-Gen und somit eine Quantifizierung. ^[7]



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



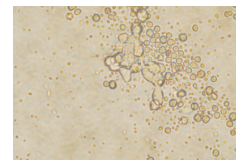
c-erb/B3 positive Zelle

Prognostische und prädiktive BIOMARKER:

myc	CD44v5/v6
ras	VEGF
p53m	Akt/mTOR
EGFR	TKTL1
erb/B2	Indolamindeoxygenase
erb/B3	Survivin
MDR	Oct-3/4
c-Met	etc.

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