

Technologietrends in der Onkologie-Diagnostik

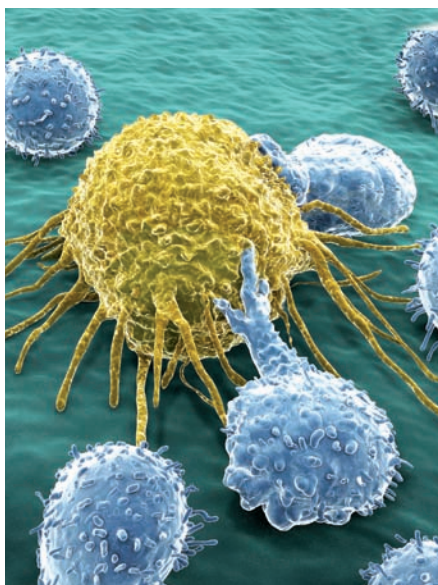
IVD Noch sind Diagnose- und Prognosetests Mangelware im aufstrebenden Feld der Immunonkologie. Neue Tests versprechen dies zu ändern.

› Von Anke Kopacek, DiagnostikNetBB

Tests, die ein molekulares Bild eines Tumors liefern, sind die Voraussetzung für individualisierte Therapieentscheidungen. „Viele aussichtsreiche Therapiestrategien zielen auf das adaptive Immunsystem, speziell die T-Zellen, deren Spektrum von Individuum zu Individuum sehr verschieden ist“, erklärt Dr. Steffen Hennig von der Firma HS Diagnostics. Damit wachse zwar die Bedeutung der personalisierten Medizin, allerdings würden auch ganz neue Verfahren benötigt, die präzise, schnell und kostengünstig eine personalisierte Diagnose und Therapie bieten. Hierzu haben Hennig und seine Mitarbeiter einen elementaren Baustein entwickelt: „Mit unserem TCRsafe-Verfahren lässt sich mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung binnen weniger Tage ein individuelles Profil der T-Zell-Rezeptoren erstellen.“ Dies ermöglicht es prinzipiell, aus Blut, Gewebeschnitten oder Tumorbiopsien jede vorhandene T-Zelle per DNA-Sequenz zu erfassen und ihre Häufigkeit zu ermitteln. Das gegenwärtige Ziel sei es, durch eine systematische Gegenüberstellung von Tumorproben und Referenzgeweben die Sequenzen zu ermitteln, die speziell im Tumor angereichert sind, und als diagnostische Marker oder Targets für neue Therapien in Frage kommen.

Zytokinstatus vs. Liquid Biopsy

Um eine spezifische Tumorthherapie einzuleiten oder deren Verlauf zu kontrollieren, eignet sich auch die Analyse des Zytokin- und Phosphoprotein-Status. So lassen sich etwa mit Multiplex-ELISA parallel bis zu 50 Mediatoren in einer Serumprobe messen und ein krankheitsspezifisches Muster bestimmen. Diese Testsysteme können aus Mikropartikeln bestehen, die spezifische Antikörper tragen oder in Form planarer Arrays mit gespotteten Antikörpern vorliegen. „Um verlässliche Muster zu bestimmen, bedarf es einer zügigen präanalytischen Behandlung der Proben ohne Unterbrechung der Kühlkette“, betont Dr. Dirk



Laßner von der IKDT GmbH, die auf eben diese Musterbestimmung spezialisiert ist. Zudem weist Laßner darauf hin, dass es wegen der begrenzten Verfügbarkeit von Probengewebe für die Diagnostik sinnvoll ist, krankheitsspezifische Biomarker in Körperflüssigkeiten zu identifizieren: Stichwort „Liquid Biopsy“. Eine zentrale Rolle nehmen hierbei zirkulierende microRNAs ein, die als stabile Biomarker bei zahlreichen Erkrankungen gelten und deren Analytik die Firma bereits etabliert hat.

Drug-Monitoring als Alternative zu Biomarkern

Fehlt es an zuverlässigen prädiktiven Biomarkern, bietet ein neues ELISA-Verfahren der Firma BioTeZ eine Alternative für die Patientenstratifizierung. Als therapiebegleitende Diagnostik generiert der ELISA Daten pharmakodynamischer Biomarker, etwa für die patientenindividuelle optimale Dosis, den Proof-of-mechanism oder das Einhalten des therapeutischen Fensters. „Letzteres ist gera-

de bei Antibody-Drug-Konjugaten immer wieder ein relevantes Thema“, erklärt Geschäftsführer Uwe Ahnert. Mit dem recoveryELISA liegt ein neues Assay-Prinzip vor, um die Effektivität von Therapieantikörpern zu kontrollieren, neben Anwendungen in der Onkologie etwa auch bei TNF-Inhibitoren. „Dabei bestimmt der Assay gleichzeitig die Konzentration des Therapieantikörpers und die des freien Zielmoleküls sowie den Neutralisierungsgrad des Target-Moleküls“, fasst Ahnert zusammen. Das Besondere dabei sei es, dass der ELISA ohne einen Anti-Drug-Antibody auskommt und ein ganzes Panel an relevanten Daten aus dem Patientenserum generiert.

Fokus Epigenetik

Einen etwas anderen Weg im Bereich des Therapiemonitorings beschreitet die Epiontis GmbH. Sie entwickelt Real-time-PCR-Assays, mit denen sich der Anteil demethylierter DNA etwa in Vollblut, aber auch in Geweben von Tumorkranken sensitiv und standardisiert bestimmen lässt. Hierfür wird zunächst aus Patientenproben DNA isoliert und diese anschließend einer Bisulfitemwandlung unterzogen. Mit den Assays lassen sich sowohl alle T-Zellen messen als auch Subpopulationen wie regulatorische oder CD4- und CD8-positive T-Zellen. „Dabei erlaubt es der gemessene Anteil demethylierter DNA, eine Aussage darüber zu treffen, wie sich die Anzahl gesunder T-Zellen während der Therapie verändert“, erklärt Geschäftsführer Dr. Ulrich Hoffmüller. Dies sei insbesondere für Therapien interessant, bei denen immunmodulatorische Antikörper oder kleine Moleküle zum Einsatz kommen. Zudem ermögliche es die Technologie, prognostische Aussagen zu treffen. So zeigte etwa eine Studie bei Patienten mit Kolorektalkarzinom, dass eine große Anzahl über Demethylierung gemessener T-Zellen im frühen Tumorstadium mit einer guten Prognose korreliert. <