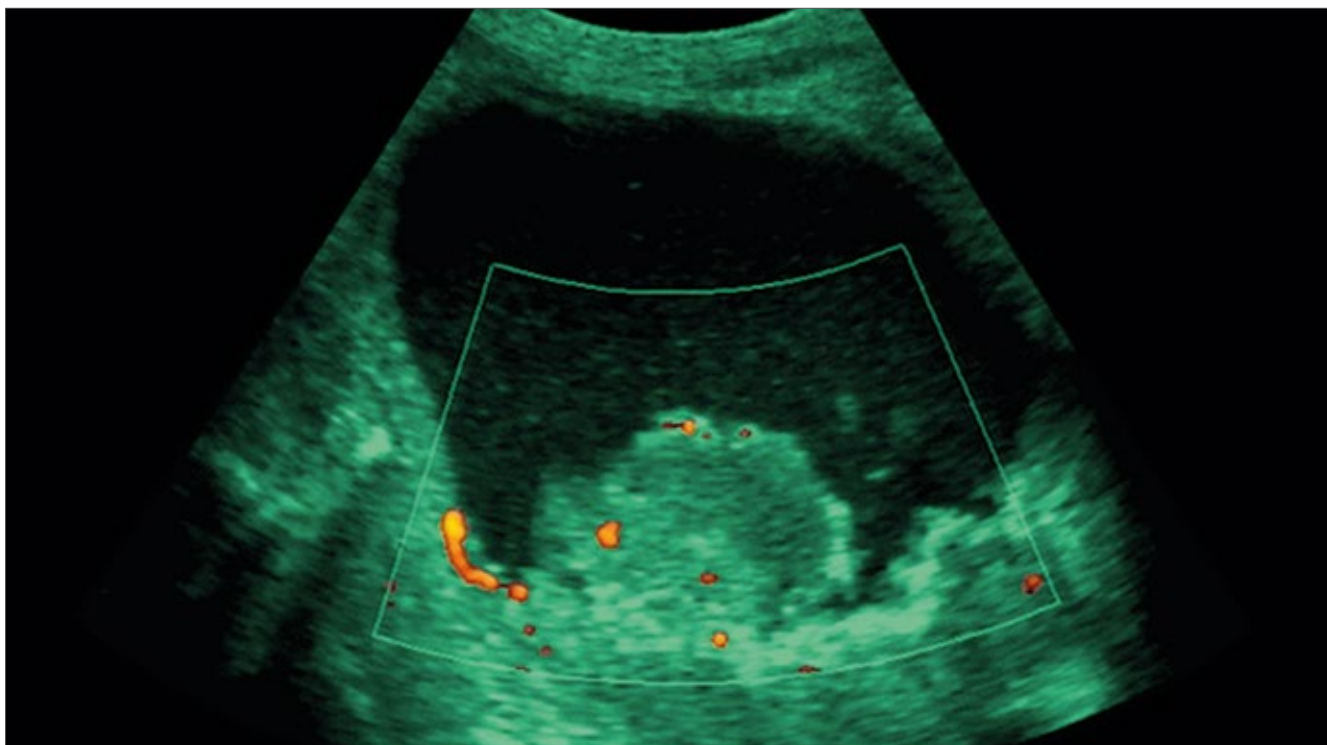


Verifizierung von Biomarkern zur Früherkennung von Harnblasenkrebs

Die Bedeutung lokal und transregional tätiger Netzwerke sowie die Entwicklung kostengünstiger Verfahren



Heiko U. Käfferlein, Kerstin Lang, Sabine Plöttner, Thomas Brüning

Das IPA ist an der wissenschaftlichen Entwicklung verschiedener neuer Verfahren zur Sekundärprävention von Krebserkrankungen beteiligt, für die es derzeit noch keine effizienten Früherkennungs- beziehungsweise Vorsorgeverfahren gibt. So erforscht es in einem humanbasierten Ansatz Biomarker zur Diagnose von Harnblasenkrebs, einer auch für die Unfallversicherungsträger wichtigen Krebserkrankung. Die Verifizierung potenzieller Markerkandidaten in unabhängigen Probandenkollektiven stellt dabei einen wichtigen Schritt in der Entwicklungskette „vom Labor in die Praxis“ dar. Das IPA startete nun die Verifizierung von mehreren neu identifizierten Markerkandidaten in einem lokalen Netzwerk aus Kliniken und niedergelassenen Facharztpraxen. Ziel ist die Etablierung eines transregionalen Verbunds sowie die Entwicklung effizienterer Testverfahren, die den Markernachweis unmittelbar in der Klinik oder der Arztpraxis erlauben.

Derzeit treten in Deutschland jährlich knapp 30.000 neue Erkrankungen an Harnblasenkrebs auf (RKI 2015). Es handelt sich dabei um eine Krebserkrankung, die vor allem mit dem Alter und bestimmten Lebensstilfaktoren (z.B. dem Rauchverhalten der Betroffenen) assoziiert ist. Aber auch individuelle Bedingungen wie Expositionen gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen über die Umwelt oder am Arbeitsplatz können im Zusammenspiel mit genetischen Faktoren (sogenannte Gen-/Umweltinteraktionen) eine wesentliche Ursache des Harnblasenkarzinoms darstellen (Selinski et al. 2017). So sind derzeit mehr als 200 Gefahrstoffe am Arbeitsplatz oder in unserer Umwelt anerkanntermaßen krebserzeugend beim Menschen beziehungsweise als krebserzeugend für den Menschen anzusehen (DFG 2017) von denen wiederum

eine Vielzahl auch mit Harnblasenkrebs assoziiert sind. Dazu gehören unter anderem aromatische Amine und Nitroverbindungen, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe und Nitrosamine.

Nicht-invasive Biomarker von besonderer Bedeutung

Wird ein Harnblasenkrebs in einem frühen Stadium erkannt, bestehen gute Erfolgsaussichten für eine kurative Therapie (Siegel et al. 2012). Somit kommt im Rahmen der medizinischen Versorgungskette „Diagnostik – Therapie – Nachsorge“ vor allem der frühzeitigen Diagnostik eine besonders hohe Bedeutung zu. Da darüber hinaus Harnblasenkrebs auch eine hohe Rezidivrate aufweist, gilt dies nicht nur für die Erstdiagnostik sondern auch für alle folgediagnostischen

Kurz gefasst

Maßnahmen im Rahmen der Nachsorge. Aufgrund der langjährigen und engmaschigen Nachsorge von Harnblasenkrebs sollte die damit verbundene insgesamt größere Zahl an diagnostischen Maßnahmen idealerweise kostengünstig und nicht-invasiver Natur sein. Hierbei kann der Nachweis zum Beispiel durch harnblasenkrebspezifische Biomarker im Urin oder Blut erfolgen. Innerhalb der letzten Jahre wurden dementsprechend in der biomedizinischen Grundlagenforschung durch nationale wie internationale Forschergruppen zahlreiche Biomarkerkandidaten identifiziert, die sich für eine nicht-invasive Diagnostik von Harnblasenkarzinomen im Urin eignen. Unter anderem erfolgte dies auch am IPA im Rahmen des Europäischen Proteinforschungszentrums PURE (Lang et al. 2017, 2014; Köhler et al. 2014). Die Überführung dieser Grundlagenforschungsergebnisse in die Praxis und damit letztendlich auch in die medizinische Versorgung einer breiteren Bevölkerung beziehungsweise der Betroffenen scheiterte bisher jedoch deshalb, weil es zurzeit an Forschungs- und Entwicklungskonzepten zum konkreten Nachweis einer erfolgreichen Anwendung im klinischen beziehungsweise fachärztlichen Alltag mangelt.

Studiendesign zur Verifizierung von Markerkandidaten

Eine große Herausforderung besteht in der Abgrenzung von potenziellen Markerkandidaten für Blasenkrebs im Urin gegenüber anderen tumorösen wie nicht tumorösen Erkrankungen des Urogenitalsystems. Hierzu müssen in Klinik- und Praxisverbänden entsprechende Untersuchungen an Probanden vorgenommen werden, die sich aufgrund akuter oder chronischer Beschwerden zur Behandlung urogenitaler Erkrankungen beziehungsweise Beschwerden vorstellen. Da die Untersuchung von Freiwilligen mit einem möglichst breiten Spektrum an unterschiedlichen urogenitalen Erkrankungen erwünscht und notwendig ist, eignen sich Urinproben von derartigen Patientenkollektiven besonders, um Biomarkerkandidaten zu verifizieren. Zusätzlich stellen sich in den Kliniken und Praxen regelmäßig auch chronisch erkrankte Patientinnen und Patienten aber vor allem auch diejenigen in der Nachsorge von Harnblasenkrebs wiederholt zur Untersuchung vor, so dass im Rahmen dieser Studien auch die Möglichkeit besteht, potenzielle Biomarkerkandidaten nicht nur im Querschnitt sondern bereits auch im Längsschnitt zu untersuchen.

Erfolgreiche Etablierung lokalen Klinik- und Praxisverbands

Im erweiterten Ruhrgebiet mit den Schwerpunkten in Bochum, Herne, Witten und Ratingen konnte nun erstmals ein Verbund des IPA mit lokalen Kliniken und niedergelassenen Facharztpraxen etabliert werden, der es ermöglicht, die im Rahmen des Europäischen Proteinforschungszent-

- Für viele Krebserkrankungen, wie z.B. dem Harnblasenkrebs gibt es noch keine effizienten Früherkennungsverfahren mittels Biomarker.
- Das IPA verifiziert aktuell neue Marker in einem lokalen Netzwerk von Kliniken und niedergelassenen Arztpraxen.
- Die Etablierung transregionaler Netzwerke zur schnelleren Markervalidierung sowie Testverfahren für den Markernachweis auf der Krankenstation oder der Arztpraxis steht im Fokus zukünftiger Arbeiten.

rum PURE am IPA identifizierten Biomarkerkandidaten zu verifizieren. Dazu wurden innerhalb von zwei Jahren bereits mehr als 900 Patientinnen und Patienten in urologischen und gynäkologischen Facharztpraxen sowie entsprechenden Kliniken für die Studie rekrutiert. Insbesondere die Einbeziehung niedergelassener Facharztpraxen und damit die direkte Berücksichtigung weiterer wesentlicher Elemente der medizinischen Versorgungsstruktur erwiesen sich als eine logistische wie personelle Herausforderung. Diese war letztendlich nur möglich mit fachärztlich tätigen Kollegen, die – ungeachtet hoher Arbeitsdichte – der translationalen Forschung und der Überführung von Forschungsergebnissen in die aktuellen Versorgungsstrukturen von Beginn an positiv gegenüber eingestellt waren. Neben der regulären Diagnostik (u.a. Combur-Teststreifen, bildgebende Verfahren wie Ultraschall, Zystoskopie, etc.) klären die beteiligten Ärztinnen und Ärzte im Rahmen der Anamnese die Probanden über die zusätzlichen freiwilligen und von der zuständigen Ethik-Kommission positiv votierten Markeruntersuchungen im Urin auf und gewinnen bei Einverständnis eine weitere Urinprobe zu Studienzwecken. Gerade in urologischen Praxen können hierfür Anteile der bereits zu Beginn der Untersuchung abgegebenen Urinproben verwendet werden. Die Ergebnisse der Biomarkeranalysen werden zusammen mit weiteren Befunddaten aus der regulären Diagnostik sowie unter Berücksichtigung ausgewählter Basisinformationen (u.a. Alter, Geschlecht, Rauchstatus, evtl. Vorerkrankungen) von den freiwillig Teilnehmenden unter präventionsmedizinischen Gesichtspunkten wissenschaftlich gemeinsam ausgewertet.

Transregional tätige Forschungsnetzwerke

Um die Erkenntnisse der eher grundlagenorientierten biomedizinischen Forschung im Bereich der Biomarker in die präventionsmedizinische Versorgung zu bekommen und einer breiteren Bevölkerung zur Verfügung zu stellen, müssen vor

allein die Entwicklungsphasen von der Identifizierung über die Verifizierung bis hin zur Validierung der Marker zukünftig deutlich verkürzt werden. Dazu sollten zunächst die rein lokal und projektspezifisch arbeitenden Gruppen zu dauerhaft transregional tätigen Netzwerken erweitert werden, um jederzeit die logistischen Voraussetzungen vorhalten zu können. So könnten mit einer ausreichend hohen Anzahl an Studienteilnehmenden rasch qualitätsgesicherte Ergebnisse zur Geeignetheit von Biomarkern in der medizinischen Versorgung geliefert werden. Um Patientenströme nicht zu verändern, den (oftmals chronisch erkrankten) Probanden die Ergebnisse der Forschung auch persönlich erlebbar zu machen aber vor allem auch um schnell und unbürokratisch ortsspezifische Gegebenheiten und Herausforderungen zu lösen, sollte eine gewisse Eigenständigkeit der lokal tätigen Gruppen sowie beteiligten Kliniken und Praxen in jedem Fall aufrechterhalten bleiben.

Bedarf an kostengünstigen „Point-of-Care“-Testverfahren

Neben einer Zusammenarbeit im Klinik- und Praxisverbund können auch transregionale und –nationale Kooperationen zwischen unterschiedlichen Biobanken und unter Verwendung der in ihnen gelagerten Bioproben einen Beitrag zur Biomarkerverifizierung und -validierung leisten. Dies gilt aufgrund ihrer Stabilität insbesondere für Biomarker auf (epi)genetischer Ebene. Im Gegensatz dazu ist die strukturelle Stabilität von Proteinen in hohem Maße abhängig von der Probengewinnung und -lagerung, so dass nicht alle in Biobanken gelagerten Proben per se auch zur Verifizierung derartiger Marker herangezogen werden können. Gerade im Bereich der Proteinbiomarker ist daher die zukünftige Entwicklung kostengünstiger quantitativer wie semi-quantitativer „point-of-care“-Testverfahren von essentieller Bedeutung. So könnte mit diesen Tests der Nachweis des entsprechenden Markers bereits unmittelbar auf der Krankenstation oder der Arztpraxis durchgeführt werden. Dies wiederum setzt jedoch die oben genannte vorherige Verifizierung und Validierung des Markers voraus, um die mit hohen Kosten und Risiken behaftete Entwicklung solcher Assays für Unternehmen planbar zu gestalten.

Fazit

Etablierte, bereits über einen längeren Zeitraum zusammenarbeitende und lokal tätige Forschungsverbünde wie die in Bochum, Herne, Witten und Ratingen zur Verifizierung und Validierung von Biomarkern für Harnblasenkrebs sind an der direkten Nutzung aktueller Grundlagenforschungsergebnisse für die präventionsmedizinische Versorgung interessiert und arbeiten damit schwerpunktmäßig umsetzungsorientiert. Im Verbund erhalten die Patientinnen und Patienten

sowie die niedergelassenen Ärztinnen und Ärzte direkten Zugang zu den derzeit aus technischer Sicht modernsten Diagnoseverfahren. Darüber hinaus entfällt mit der Untersuchung nicht-invasiv gewonnenen Probenmaterials wie Urin jegliche zusätzliche körperliche Belastung für die Probanden. Im Gegenzug können im Rahmen des Verbundes große Probandenkollektive unter den Bedingungen aktueller medizinischer Versorgungsstrukturen untersucht werden. Dies kann die Entwicklungszeiten für Biomarker verkürzen und damit zu einem schnelleren Transfer wissenschaftlicher Erkenntnisse vom Labor in die Praxis führen.

Die Autoren:

**Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Heiko U. Käfferlein,
PD Dr. Kerstin Lang, Dr. Sabine Plöttner**
IPA

Literatur

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft MAK- und BAT-Werte-Liste 2017. Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. 2017 Mitteilung 53, Wiley-VCH, Weinheim

Köhler C et al. Identification of a specific and sensitive urinary DNA hypermethylation signature for bladder cancer diagnosis. *Eur J Cancer* 2014; 50: S105

Lang K et al. β IGH3 in urine as biomarker for high grade bladder cancer diagnostics, *Eur Urol* 2014; Suppl 13: 148

Lang K et al. Soluble chemokine (C-X-C motif) ligand 16 (CXCL16) in urine as a novel biomarker candidate to identify high grade and muscle invasive urothelial carcinomas, *Oncotarget* 2017, in press

RKI Krebs in Deutschland 2011/2012. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert-Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2015; 10. Auflage, Berlin

Selinski S et al. Identification and replication of the interplay of four genetic high risk variants for urinary bladder cancer. *Carcinogenesis* 2017 Epub ahead of Print

Siegel R et al. Cancer treatment and survivorship statistics, *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 220-241