

VARIANZ-Studie

Newsletter 11: November 2016

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

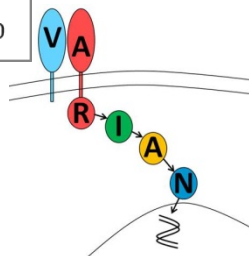
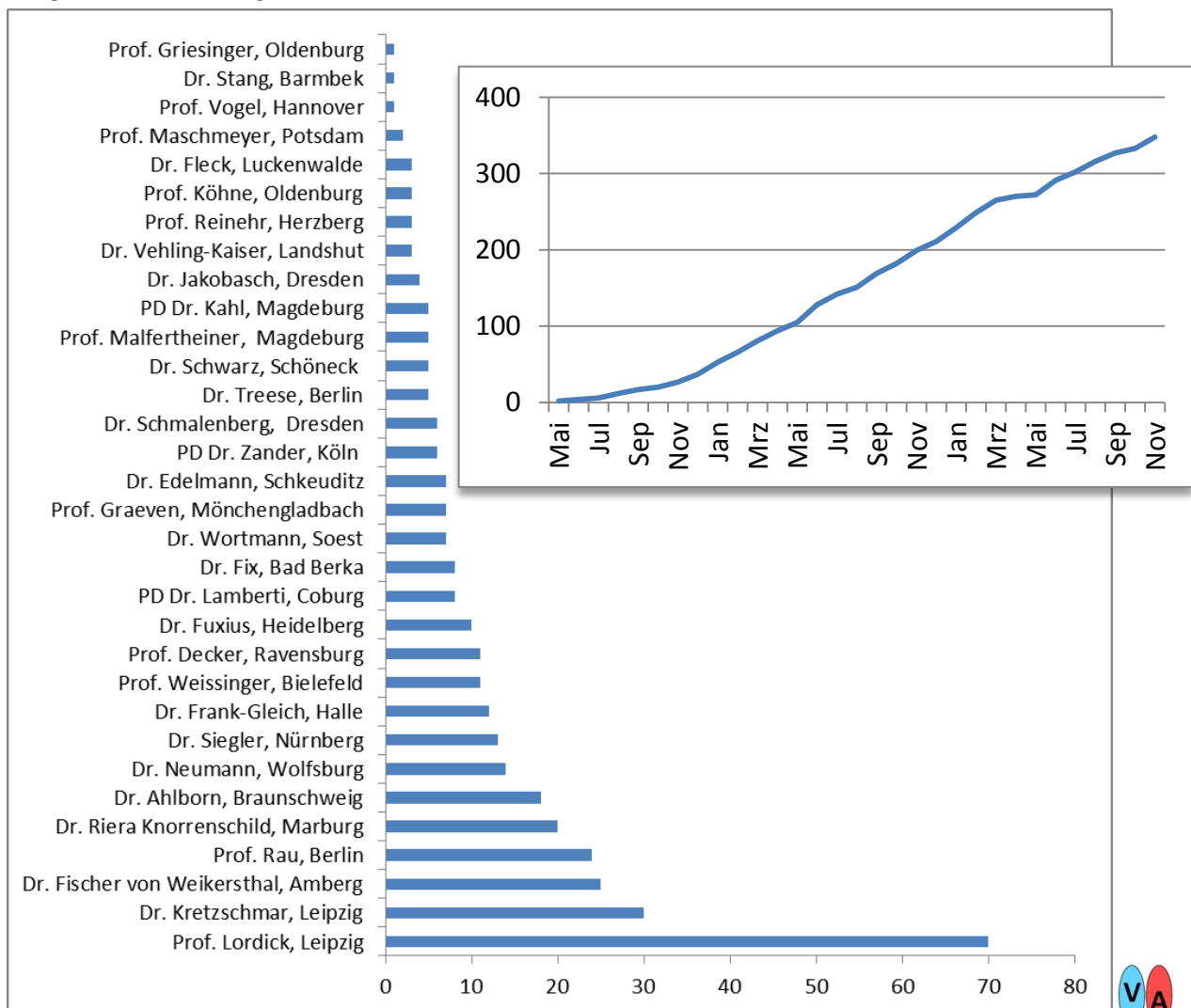
wir möchten Sie über die Fortschritte der VARIANZ-Studie informieren und Ihnen das Teilprojekt 3 des SYS-Stomach Konsortiums unter der Leitung von Prof. Dr. Fabian Theis & Dr. Jan Hasenauer, Helmholtz Zentrum München vorstellen.

Studienzentren und Rekrutierung

In den Monaten Oktober-November wurden **21** neue Patienten für die VARIANZ-Studie rekrutiert. Ganz besonders möchten wir uns für das Engagement der letzten beiden Monate bedanken bei:

Dr. Riera Knorrenschild, Marburg	4 Patienten
Dr. Kretzschmar, Leipzig	2 Patienten
Dr. Frank-Gleich, Halle	2 Patienten
Dr. Neumann, Wolfsburg	2 Patienten

Ein herzliches Dankeschön an alle **32** aktiven Zentren, die insgesamt bereits **348** Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom in die VARIANZ-Studie rekrutieren konnten.



VARIANZ-Studie

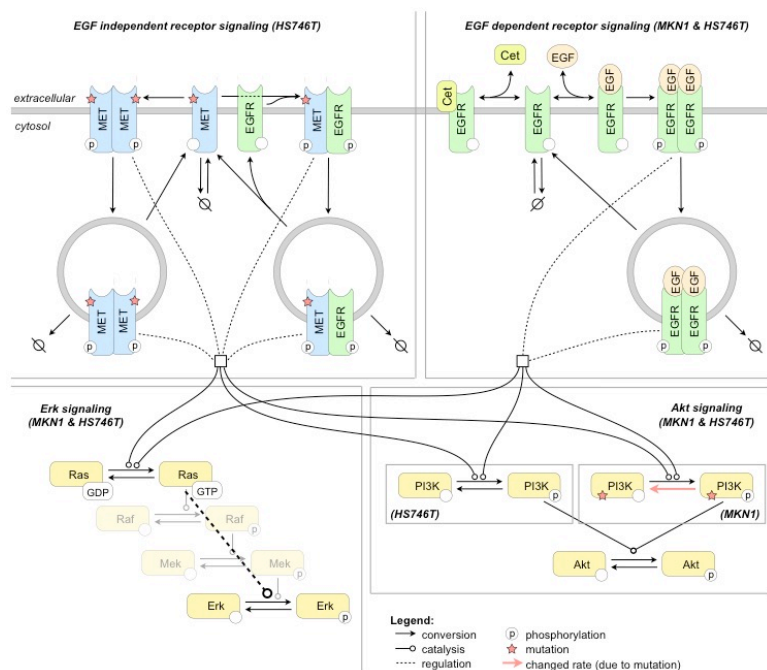
Newsletter 11: November 2016

SYS-Stomach Teilprojekt 3: „Multi-level Analyse von Magenkarzinomdaten“

Projektleitung: Prof. Dr. Fabian Theis & Dr. Jan Hasenauer, Helmholtz Zentrum München

Das Ziel des SYS-Stomach Konsortiums ist es die Stratifikation von Magenkrebspatienten für eine Vorhersage von Therapieresponse zu verbessern. Der klassische Ansatz für diese Fragestellung ist, die molekulare Signatur des Tumors mit dem Behandlungsergebnis zu korrelieren. Dieser klassische Ansatz zur Analyse von experimentellen Hochdurchsatzdaten lieferte jedoch meist keine robusten, spezifischen und prädikativen Biomarker für die Prognose und Therapie. Daher setzt die Arbeitsgruppe ein zweistufiges Verfahren ein: Schritt 1 – Molekulare Eigenschaften werden mit dem zellulären Phänotyp korreliert, insbesondere die Motilität; Schritt 2 - der zelluläre Phänotyp wird verwendet um den Behandlungserfolg vorherzusagen.

Um den zellulären Phänotyp bzw. den Behandlungserfolg aus molekularen Charakteristika, z.B. auf der Ebene von Gen-Mutationen und Gen-Expression, vorherzusagen werden mechanistische Modelle der Signaltransduktionswege verwendet. In einer intensiven interdisziplinären Zusammenarbeit mit anderen Partnern des SYS-Stomach Konsortiums wurde unter anderem ein umfangreiches mechanistisches Modell für den EGFR-Signalweg entwickelt. Dieses Modell berücksichtigt Protein-Protein Interaktionen, Genregulation und genetische Veränderungen in einzelnen Magenkrebszelllinien und beschreibt die zeitaufgelösten Messungen sowie die Dosis-Wirkungskurven für die Cetuximab-responsive Zelllinie MKN1 und die Non-Responder Zelllinie Hs746T. Die Individualisierung dieser Modelle, welche in der Abbildung dargestellt ist, ermöglicht Zelllinien- und in letzter Konsequenz hoffentlich auch Patienten-spezifische Vorhersagen. Aktuell wird das Modell um die Vorhersage einer Behandlung mit Trastuzumab erweitert, um auch für diese wichtige und bereits klinisch etablierte Therapie des Magenkarzinoms eine Modell-basierte Stratifizierung zu ermöglichen.



Da die Modelle auf großen Mengen von Vorwissen basieren sind die Vorhersagen häufig deutlich spezifischer und verlässlicher als die Vorhersagen einfacher statistischer Modelle. Darüber hinaus liefert das mechanistische Modell Informationen über die Relevanz einzelner molekularer Veränderungen (z.B. Mutationen) und stellte einen Link zwischen dem Signalzustand der Zelle und dem zellulären Phänotyp her.

Weitere Informationen:
<http://www.sys-stomach.de/>
<http://www.helmholtz-muenchen.de/icb/>

