

Mut zum Screening

Nicht-invasive Früherkennung von Krebserkrankungen mithilfe von atypischen Zellen und künstlicher Intelligenz

Autoren: Dr. Sebastian Bhakdi, Sebastian Grote

Federführende Organisation: X-ZELL Biotech GmbH

Die inhaltliche Verantwortung des Beitrags liegt allein bei den genannten Autoren.
MSD weist ausdrücklich auf die finanzielle Unterstützung dieser Publikation hin.

Management Summary

Bei der Volkskrankheit Krebs kommt dem Aspekt der Früherkennung eine besonders hohe Bedeutung zu. Laut Daten des Europäischen Urologenverbandes EAU werden beispielsweise vier von zehn Prostatakrebsdiagnosen erst in fortgeschrittenem Stadium gestellt. Daraus resultieren schlechtere Überlebenschancen für die Patienten und deutlich erhöhte Behandlungskosten. So belaufen sich die Gesamtbehandlungskosten pro Fall im Durchschnitt auf 240.000 €, verglichen mit 5.000 € bei frühzeitiger Intervention. Daher ist im Bereich der Onkologie dringend ein Strategiewechsel von Reaktivmedizin hin zu risiko-adaptierten Früherkennungsmethoden und breit angelegtem Screening erforderlich. Das Projekt X-ZELL leistet dazu einen wichtigen Beitrag: Anhand einer Blutprobe kann das Start-up Krebserkrankungen schon in den frühesten Entwicklungsstadien erkennen und digital abbilden. Dazu kombiniert X-ZELL hochpräzise Detektions- und Immunfärbemethoden mit künstlicher Intelligenz und erschließt damit innovative Dimensionen der Zytologie. Ziel ist es, mit einem erschwinglichen skalierbaren Screening-Test die Krebsdiagnostik auf breiter Ebene zu verbessern.

Umsetzung

Im Jahr 2020 erkrankten weltweit rund 19,3 Mio. Menschen neu an Krebs. Im Jahr 2040 könnten es laut einer Prognose der Krebsforschungsagentur IARC beinahe doppelt so viele Neudiagnosen sein, die vielfach erst im Spätstadium diagnostiziert würden. Ohne einen nachhaltigen Strategiewandel von Reaktivmedizin hin zu risikoadaptierten Früherkennungsmethoden und Screening droht eine akute Überforderung der Gesundheitsversorgung.

Screening beschreibt laut WHO die Identifikation von Menschen mit erhöhten Gesundheitsrisiken in der symptomfreien Normalbevölkerung. Früherkennung setzt wiederum eine Vorauswahl auf Basis von Risikofaktoren oder Symptomen voraus. Gerade in der Onkologie ist dieser triagierende Ansatz bis heute vorherrschend. Für ein „echtes“ flächendeckendes Screening fehlen praxistaugliche Lösungsansätze. Derzeit existiert mit dem Papanicolau-Test lediglich eine Screening-Methode, die

nachweislich die Sterblichkeit der Gesamtbevölkerung reduziert.

Ziel von X-ZELL ist eine Aufwertung existierender Früherkennungsmethoden und die Entwicklung einer nicht-invasiven, kostengünstigen und vor allem zuverlässigen Screening-Methode. Das Screening baut auf bestehenden medizinischen Prinzipien und Arbeitsabläufen auf und dient gleichzeitig als Schnittstelle für neue, digitale Technologien. X-ZELL setzt im Bereich der Pathologie an. Aus einer 10 ml Blutprobe werden Einzelzellen gewonnen, die anschließend direkt digitalisiert werden. Dazu hat das Unternehmen eine modulare Plattformtechnologie entwickelt, die einzelne, atypische Zellen inmitten von Milliarden gesunden Zellen identifizieren und mithilfe künstlicher Intelligenz auswerten kann.

Bei der Methode liegt der Fokus auf einer atypischen Zellart: der tumorassoziierten zirkulierenden Endothelzelle (tCEC). Statt vom Tumor selbst stammen tCEC von Blutgefäßen, die insbesondere aggressive und angiogenetisch aktive Krebsarten mit Nährstoffen versorgen. Das neu entstehende Kapillarnetz stößt dabei immer wieder einzelne Zellen in den Blutkreislauf ab, selbst wenn das Karzinom erst ein bis zwei Millimeter groß ist. Bei dem Verfahren werden 99 Prozent der roten und weißen Blutkörperchen von restlichen Partikeln getrennt, ohne den Verlust von atypischen Zellen zu riskieren. In der Folge werden die verbliebenen rund 100.000 Zellen bei Minustemperaturen auf Objektträgern fixiert (s. Abb. 1).



Abbildung 1 Untersuchung der Blutprobe auf atypische Zellen

Foto: X-Zell Biotech GmbH

Im Unterschied zu chemisch fixierten Zellen in Gewebeproben bleiben die Zellen, die X-ZELL mit dem sogenannten Cryofixation™-Verfahren auf Standard-Objektträgern festhält, unverseht. Um Art und Herkunft der Zielzellen zu bestimmen, erfolgt im Anschluss die Immunfluoreszenzfärbung der Probe mit dem Cryoimmunostaining™-Verfahren. Durch die simultane Abbildung von bis zu neun Farben ohne Nebenerscheinungen wie Crosstalk und Autofluoreszenz lassen sich auch komplexe Zellen wie tCEC in nie dagewesener Tiefe „live“ untersuchen (s. Abb. 2). Dazu hat X-ZELL ein komplexes Panel aus in der Pathologie bekannten Antikörpern entwickelt, das die Zellen morphologisch wie auch über krebsrelevante Oberflächenmarker charakterisiert. Zuletzt hat X-ZELL auch die Downstream-Analyse der Probe optimiert und mittels eines eigens entwickelten Zellscanners digitalisiert. Hier analysiert eine künstliche Intelligenz das Bild pixelgenau, um einzelne tCEC für die pathologische Begutachtung am Bildschirm hervorzuheben und gleichsam neue Standards für die digitale Zytologie zu setzen.

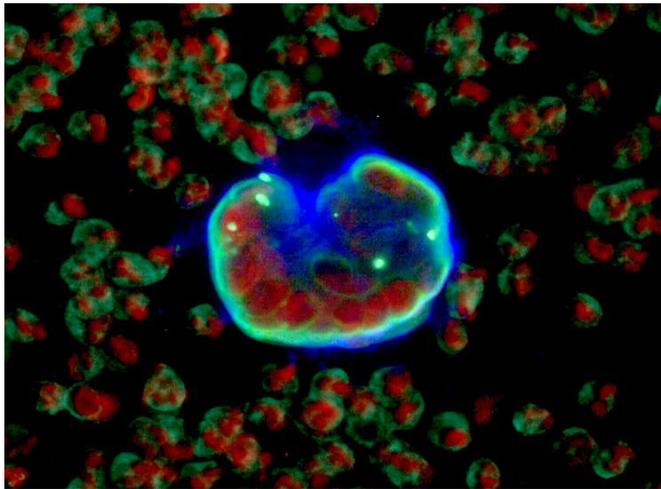


Abbildung 2 Echte tCEC-Aufnahmen aus dem Blut eines Prostatapatienten (X-ZELL-Studie)

Foto: X-Zell Biotech GmbH

Am Beispiel der Prostatakrebsvorsorge hat X-ZELL erfolgreich bewiesen, dass tCEC Untersuchungen das Potenzial haben, sich als nichtinvasive, kostengünstige und risikoarme Alternativen zu existierenden Untersuchungen zu etablieren, ohne Patienten zu gefährden. Erste Erprobungsstudien zeigen, dass das System auf andere Krebsarten übertragbar sein und je nach Kontext ähnliche Erfolge erzielen könnte. Die Studien deuten außer-

dem darauf hin, dass sich die X-ZELL-Technologie nicht nur für die krebsspezifische Vorsorge eignet, sondern auch als Grundlage für ein holistisches Screening dienen könnte.

Das Beispiel Prostatakrebs verdeutlicht außerdem, dass ein risiko-adaptiertes Vorgehen auf Basis von tCEC schon heute relevanten Einfluss auf den Versorgungsstandard haben könnte: Eine flächendeckende Einführung der Technologie würde erhebliche Kapazitäten im Bereich der Bildgebung und der urologischen Chirurgie freisetzen und damit deutliche Kosteneinsparungen bewirken. Die Ergebnisse der ersten klinischen tCEC-Studie der Welt – eine Kooperation von X-ZELL und der Mahidol Universität Bangkok – belegen, dass tCEC-Untersuchungen in Kombination mit dem prostataspezifischen Antigen (PSA) mehr als 70 Prozent aller unnötig durchgeführten, negativen Prostatabiopsien vermeiden könnten, ohne dabei ein Risiko für die betroffenen Patienten zu verursachen.

X-ZELL finanziert sich vornehmlich aus Risikokapital. Prominente Investoren sind Paul Buchheit, Erfinder des E-Mail-Dienstes Gmail, der US Inkubator Y Combinator, das in Hong Kong ansässige Biopharmazieunternehmen Essex Bio-Technology sowie die Deutsche Industrielagen GmbH (DIAG). Die klinische Validierungsstudie in Singapur wird vom örtlichen Diagnostics Development (DXD) Hub kofinanziert.

Nächste Schritte

X-ZELL hat es sich zum Ziel gesetzt in Einklang mit der Pathologie den Weg für echte Screening-Lösungen zu ebnen, die auch in strukturschwachen Regionen skalierbar sind und damit zu einer Demokratisierung der Krebsdiagnostik beitragen. Erprobungsstudien an Leukämie (AML, B-, T-ZELL) zeigen außerdem, dass die X-ZELL-Technologie eine klinisch relevante Rolle als preisgünstige, einfach automatisierbare Alternative zur Flow Cytometry einnehmen kann. Damit strebt X-ZELL an, einzelne atypische Zellen aus dem Blut auch über die Krebsvorsorge hinaus als neues Leitmedium in der Diagnostik zu etablieren.

Ansprechpartner

Dr. Sebastian Bhakdi

Gründer & CEO

X-ZELL Biotech GmbH (dt. Niederlassung;

Hauptsitz: Singapur)

Bielefelder Straße 62

57368 Lennestadt

Telefon: 0151 5573 9048 (via Hrn. Grote)

E-Mail: sebastian.b@x-zell.com

Sebastian Grote

Head of Strategy, Marketing & Communications

X-ZELL Biotech GmbH (dt. Niederlassung;

Hauptsitz: Singapur)

Bielefelder Straße 62

57368 Lennestadt

Telefon: 0151 5573 9048

E-Mail: sebastian.g@x-zell.de

Literatur

- Bhakdi, S. C., Ottinger, A., Somsri, S., Sratongno, P., Pannadaporn, P., Chimma, P., Malasit, P., Pattanapanyasat, K. & Neumann, H. P. (2010). Optimized high gradient magnetic separation for isolation of Plasmodium-infected red blood cells. *Malaria Journal*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/1475-2875-9-38>
- Bhakdi, S. & Thaicharoen, P. (2018). Easy Employment and Crosstalk-Free Detection of Seven Fluorophores in a Widefield Fluorescence Microscope. *Methods and Protocols*, 1(2), 20. <https://doi.org/10.3390/mps1020020>
- Bhakdi, S. C., Suriyaphol, P., Thaicharoen, P., Grote, S. T. K., Komoltri, C., Chaiyaprasithi, B. & Charnkaew, K. (2019). Accuracy of Tumour-Associated Circulating Endothelial Cells as a Screening Biomarker for Clinically Significant Prostate Cancer. *Cancers*, 11(8), 1064. <https://doi.org/10.3390/cancers11081064>
- Bloemberg, J. (2019, 4. Februar). EPAD19: European PSA screening programme is on its way – Part 2. *Uroweb*. <https://uroweb.org/epad19-european-psa-screening-programme-is-on-its-way-part-2/>
- Fiala, C. & Diamandis, E. P. (2018). Utility of circulating tumor DNA in cancer diagnostics with emphasis on early detection. *BMC Medicine*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1157-9>
- Harvard Health. (2011, 28. März). Is PSA reliable? <https://www.health.harvard.edu/blog/is-psa-reliable-20110327214>
- Global Cancer Observatory. (2018). International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/> (abgerufen am 27.09.2021)
- Papanicolaou, G. N. (1960). *Atlas of Exfoliative Cytology*. Harvard University Press.