



On the Way to Customized Cancer Therapy

Unterwegs zur individuellen Krebstherapie

SCHOTT Nexterion® nitrocellulose-coated glass slides play a key role in developing new diagnostic tests for the personalized treatment of cancer.

Bei der Entwicklung neuer Diagnosetests für die personalisierte Krebsbehandlung spielen mit Nitrozellulose beschichtete SCHOTT Nexterion® Objektträger aus Glas eine Schlüsselrolle.

VIRGINIA ESPINA & CLAUDIUS MÜLLER

Most people know a friend or family member who has been diagnosed with cancer. Although great strides are being made in cancer therapy, too often cancer treatment fails or causes side effects with no therapeutic benefit. Scientists and treating physicians agree that the next revolution in cancer treatment will be individualized therapy. Individualized therapy uses characteristic biological indicators (biomarkers) to

Heutzutage hat fast jeder Freunde oder Familienmitglieder, bei denen Krebs diagnostiziert wurde. Obwohl deutliche Fortschritte in der Behandlung von Krebs gemacht werden, versagen die Therapien allzu oft oder verursachen Nebenwirkungen

ohne therapeutischen Nutzen. Wissenschaftler und behandelnde Ärzte sind sich darin einig, dass die nächste Revolution in der Behandlung von Krebs die individualisierte Therapie ist. Mit der Hoffnung, die Überlebensrate von Patienten zu verbessern



Photo | Foto: schOTT + CAPMM / Montage: dw

In customized cancer therapy, each individual patient receives just the right therapy with the help of biomarkers to improve the survival rate and reduce side effects. The use of biochips based on nitrocellulose-coated microscope slides represents a powerful tool for identifying and classifying biomarkers.

Um die Überlebensrate zu verbessern und Nebenwirkungen zu minimieren, wird in der individualisierten Krebstherapie mit Hilfe von Biomarkern jedem Patienten die richtige Therapie zugeordnet. Eine vielversprechende Methode zur Identifizierung und Klassifizierung von Biomarkern ist der Einsatz von Biochips auf Basis von nitrozellulosebeschichteten Objektträgern.

guide the right therapy to the right patient. The hope is that this approach will improve patient survival and have reduced side effects. A powerful tool for identifying and classifying such biomarkers is the use of biochips based on nitrocellulose-coated glass microscope slides. Clinical research trials currently recruiting patients are using Nexterion® nitrocellulose-coated slides to map the inner control circuitry of a patient's cancer

und Nebenwirkungen zu minimieren, wird in der individualisierten Therapie mit Hilfe von sogenannten Biomarkern jedem Patienten die richtige Therapie zugeordnet. Eine vielversprechende Methode zur Identifizierung und Klassifizierung solcher Biomarker ist die Verwendung von Biochips, die auf nitrozellulosebeschichteten Glasobjektträgern basieren.

In gegenwärtigen klinischen Forschungsstudien werden mit Hilfe von Nexterion® Nitrozellulose-Objektträgern die inneren Schaltkreise, sozusagen die Anatomie der Krebszellen eines Patienten dargestellt. Diese Abbildungen heben diejenigen Regionen der Krebszellschaltkreise hervor, die dazu führen, dass Krebszellen wachsen oder sich invasiv im Körper des Patienten verteilen. Dieser diagnostische Befund ist vergleichbar mit einer GPS-Navigationskarte: Er stellt die Schaltkreise der Zellen wie Straßen dar, mit einer hervorgehobenen Route, die das Ziel neuer Krebstherapien darstellt. Innerhalb der Forschungsstudie wird diese Information anschließend vom behandelnden Arzt genutzt, um die beste Therapie für den jeweiligen Patienten auszuwählen.

„Es ist zwingend erforderlich, dass die Nitrozellulose-Objektträger, die in diesen Studien Verwendung finden, von höchster Qualität sind. Denn Proben von Patienten sind unersetzbar, und Entscheidungen zur Behandlung beruhen mitunter auf diesen Ergebnissen“, erläutert Dr. Lance Liotta, Co-Direktor des Center for Applied Proteomics and Molecular Medicine (CAPMM) an der George Mason University in Manassas, VA, USA. „Nexterion® NC-C Objektträger genügen unseren Ansprüchen an hohe Bindungskapazität mit guter Reproduzierbarkeit zwischen Fertigungsreihen und kommen in unserer klinischen Brustkrebs-Forschungsstudie zum Einsatz. Wegen der geringen Menge an Zellen, die aus einer Patientenprobe gewonnen werden

kann, ist eine Oberfläche erforderlich, die eine hohe Protein-Bindungskapazität besitzt.“

„Markt für diagnostische Methoden explodiert“

Biochips auf Basis nitrozellulosebeschichteter Objektträger eröffnen Wege, viele verschiedene Patientenproben mit nur einem einzigen Test zu analysieren. Diese Biochips waren bis vor kurzem ausschließlich ein Werkzeug der Wissenschaft. In der Zwischenzeit ist diese Technologie zur Verwendung in klinischen Forschungsstudien herangereift und entspricht mit ihrer Sensibilität und Präzision klinischen Anforderungen. Die in der George Mason University hergestellten und benutzten Biochips sind zur Zeit noch als „laboratory-developed test“ (LDT) eingestuft und unterliegen daher nicht der Genehmigungspflicht der FDA. Nexterion® Produkte sind derzeit nur für Forschungszwecke bestimmt, nicht für den Gebrauch in diagnostischen Verfahren.

Die Biochip-Technologie wird für das Messen von Signalproteinen der Zelle in Gewebeproben von Patienten mit Melanomen, Leukämie, Brust-, Lungen- oder Eierstockkrebs eingesetzt. Des Weiteren wird sie bei Augenkrankheiten eingesetzt wie der altersbedingten Makula-Degeneration, eine der Hauptursachen von Blindheit. Biochip-Daten können zur Beantwortung komplexer klinischer Fragen genutzt werden: zum Beispiel welche Moleküle in welchen Zellen von einem Medikament beeinflusst werden. Auch lassen sich mit ihrer Hilfe Behandlungsergebnisse in verschiedenen Patientenpopulationen vorausberechnen oder die Auswirkungen einer Behandlung auf verschiedene Tumortypen vergleichen.

„Der Markt für diagnostische Methoden, die zusammen mit Therapieansätzen angewandt werden, ist >

cells. The map highlights the regions of the cancer cell circuitry that may be causing the cancer to grow or invade and spread in the patient's body. The diagnostic report is similar to a GPS map – showing the cell pathways instead of roads, with a highlighted route, which is the target for new cancer treatments. This information is used by the treating physician, under the research protocol, to select the best therapy for the patient. "It is imperative that the nitrocellulose slides used in this test be of the highest quality because the patient specimen is irreplaceable and a treatment decision may be based on the results," explains Dr. Lance Liotta, Co-director of the Center for Applied Proteomics and Molecular Medicine (CAPMM) at George Mason University in Manassas, Virginia. "Nexterion® NC-C slides meet our requirements for high binding capacity, with good batch-to-batch reproducibility for our breast cancer clinical trial. A surface that has a high protein binding capacity is required because of the small number of cells obtained from a patient's sample," he adds.

"The companion diagnostic market is exploding"

The biochips printed on nitrocellulose-coated slides provide a way to measure many proteins from a patient's sample in a single test. The biochips were previously used as a research tool, but have now moved to use in research clinical trials with clinical grade sensitivity and precision. As the biochips made and used by George Mason University are classified as a "laboratory-developed test" (LDT), and do not currently require FDA approval, Nexterion® products are presently for research use only, not for use in diagnostic procedures. The biochip platform is used for measuring cell signaling proteins in human samples from patients with melanoma, leukemia, breast, lung, or ovarian cancer. This test is also applied to eye disease, such as age-related macular degeneration, a leading cause of blindness. Biochip data can be applied to complex clinical questions, such as determining which molecules, in which cells, are affected by the drug treatment, predicting treatment outcome in different patient populations, or comparing the effects of treatment on various tumor types. "The companion diagnostic market is literally exploding now, and we can easily envision a future whereby any FDA approved therapy will require a biomarker measurement that is used to select the patients for the therapy. The use of nitrocellulose slides as the substrate of choice by which many of the biomarkers are measured may underpin most of these assays," says Emanuel Petricoin, Co-director of the CAPMM.

One may wonder why nitrocellulose is essential for quality protein biochips. Firstly, nitrocellulose coatings have a high protein binding capacity that makes it possible to use samples with a very limited number of patient's cells, such as a small needle biopsy. Secondly, nitrocellulose polymers cast on glass slides provide a uniform coating which is essential for maximizing the number of patient samples per slide. In addition, the

geradezu am Explodieren. In Zukunft ist es leicht vorstellbar, dass jede von der FDA zugelassene Therapie die Messung von Biomarkern verlangt, um die entsprechenden Patienten für diese Therapie auszuwählen. Nitrozellulose-Objekträger, mit deren Hilfe viele solcher Biomarker gemessen werden, werden möglicherweise die Grundlage für die meisten dieser diagnostischen Methoden bilden, so Emanuel Petricoin, Co-Direktor des CAPMM.

Warum ist Nitrozellulose so entscheidend für qualitativ hochwertige Protein-Biochips? Erstens haben Nitrozellulose-Überzüge eine hohe Bindungskapazität für Proteine und erlauben damit die Verwendung von Proben mit einer sehr geringen Anzahl an Zellen, wie zum Beispiel eine kleine Nadelkernbiopsie. Zweitens bilden Nitrozellulosepolymere, die auf Objekträger gegossen werden, einen gleichmäßigen Überzug. Dies ist entscheidend, um die Anzahl der



The Center for Applied Proteomics and Molecular Medicine, U.S.A., creates and patents new technologies for translational research, and applies these technologies to individualized therapy, early disease detection, and chemoprevention.

Das Center for Applied Proteomics and Molecular Medicine, USA, entwirft und patentiert neue Technologien für die Angewandte Forschung und wendet diese im Rahmen der individualisierten Therapie, frühen Krankheitserkennung und Chemoprävention an.



Nitrocellulose coated slides must be of the highest quality because they are used for precious diagnostic samples from patients. For this reason, manufacturing at SCHOTT, the leading supplier of microarray glass substrates under the Nexterion® brand, must meet exceptionally high quality standards.

Nitrozellulose-Objektträger müssen von höchster Qualität sein, da sie für kostbare Diagnoseproben eingesetzt werden. Die Fertigung bei SCHOTT, führender Hersteller von Objektträgern der Marke Nexterion® für Microarray Anwendungen, unterliegt deshalb anspruchsvollsten Qualitätskriterien.

nitrocellulose can be cast in various geometries, such as a large single pad or multiple small pads. Lastly, large batches of nitrocellulose-coated slides can be manufactured to provide the reproducibility required for clinical-grade assays.

The CAPMM creates and patents new technologies for translational research, and applies these technologies to individualized therapy, early disease detection, and chemoprevention. Investigators in the center have developed state of the art test methods for use in cancer research and clinical trials. The clinical trials are conducted in collaboration with local community hospitals and physicians.

Technologies invented within the Center have been commercialized through George Mason University leading to two spin-out companies, Theranostics Health and Ceres Nanoscience. The Center is one of a growing number of labs around the world that rely on nitrocellulose-coated slides for clinical diagnostics.

“The high-quality nitrocellulose slides provided by SCHOTT Nexterion® are an important part of the future of medical treatment, which is individualized for the patient and tailored to their disease. The concept of personalized therapy based on an individual patient’s molecular profile will hopefully provide clinicians with the information required to optimally treat each patient’s disease while minimizing side-effects,” concludes Dr. Liotta.

<| alistair.rees@schott.com

Patientenproben pro Objektträger zu maximieren. Zusätzlich kann die Nitrozellulose in verschiedene Formen gegossen werden, zum Beispiel in große zusammenhängende Flächen oder in mehrere kleine Flächen. Und nicht zuletzt können Fertigungsreihen mit großer Stückzahl hergestellt werden, was die notwendige Reproduzierbarkeit für Methoden mit klinischen Ansprüchen ermöglicht.

Das CAPMM entwirft und patentiert neue Technologien für die Angewandte Forschung und wendet diese im Rahmen der individualisierten Therapie, frühen Krankheitserkennung und Chemoprävention an. Hochmoderne Technologien haben ihren Ursprung im CAPMM und werden für topaktuelle Krebsforschung und klinische Forschungsstudien angewandt. Klinische Forschungsstudien erfolgen in Zusammenarbeit mit lokalen Gemeinschaftskrankenhäusern und Ärzten. Im CAPMM entwickelte Technologien wurden

durch die George Mason University kommerzialisiert und führten bereits zur Gründung von zwei Unternehmen, Theranostics Health und Ceres Nanoscience.

Das CAPMM zählt zu der steigenden Anzahl an Laboratorien auf der Welt, die auf nitrozellulosebeschichtete Objektträger für die klinische Diagnostik bauen. „Hochqualitative Nitrozellulose-Objektträger sind ein wichtiger Bestandteil der Zukunft medizinischer Behandlungsmethoden, die individuell auf die Krankheit des einzelnen Patienten zugeschnitten sind. Das Konzept der personalisierten Therapie, das auf dem molekularen Profil des einzelnen Patienten basiert, wird Ärzte hoffentlich mit den Informationen ausstatten, die für eine optimale Behandlung der Krankheit des Patienten und für die Minimierung von Nebenwirkungen erforderlich sind“, erklärt Dr. Liotta.

<| alistair.rees@schott.com