



Krebs ist eine Erkrankung der Gene. Tumorzellen unterscheiden sich von gesunden Zellen des menschlichen Körpers, durch ihre Fähigkeit, invasiv zu wachsen und zu metastasieren. Seit der Entdeckung der DNA in den 50er Jahren sind durch die anhaltende Forschung viele tumorspezifische genetische Faktoren identifiziert worden. So kann es durch genetische Veränderungen zur Aktivierung von tumorauslösenden Mechanismen oder zur Inaktivierung von tumorunterdrückenden Faktoren kommen. Die genetische Tumorforschung konzentrierte sich jedoch bisher nur auf einzelne dieser Veränderungen, die zudem nur in wenigen Tumoren untersucht wurden. Das liegt an den Methoden der Gendiagnostik, welche bisher sehr aufwendig und teuer waren und in der Regel nur an einzelnen Genen durchgeführt werden konnte. Mit Entwicklung der Gesamt-Genom-Sequenzierung hat die Wissenschaft ein Instrument, welches alle beim Menschen bekannten Gene in einem einzelnen Versuch analysiert. Nach erster Veröffentlichung der Sequenz eines menschlichen Genoms im Jahre 2000 hatten Wissenschaftler bereits das Ende

aller Krebserkrankungen innerhalb der nächsten zehn Jahre vorhergesagt. Es begann ein wahrer Boom der Krebsgenetik. Dass diese euphorischen Aussagen vor nahezu 13 Jahren zu optimistisch waren, wissen wir heute, leider! Ob die Entstehung und Progression von Tumorerkrankungen tatsächlich durch genetische Faktoren erklärt werden kann, soll im derzeit größten und ambitioniertesten Krebsforschungsprojekt der Welt – dem Internationalen Cancer Genom Consortium (ICGC) geklärt werden.

#### Das Internationale Cancer Genom Consortium



International  
Cancer Genome  
Consortium

Das ICGC wurde 2007 gegründet und hat sich zur Aufgabe gemacht die Genome (DNA) der 50 wichtigsten Tumorarten komplett zu analysieren. Hierzu wird die DNA von mindestens 500 Tumoren der häufigsten und klinisch relevantesten Tumoren vollständig sequenziert (entschlüsselt), um auch genetische Veränderungen identifizieren zu können, die nur in einer

niedrigen Prozentzahl vorkommen. Das ICGC ist ein Zusammenschluss von mittlerweile 15 Ländern, welche zurzeit über 50 verschiedene Tumorarten untersuchen ([www.ICGC.org](http://www.ICGC.org)). Das Besondere am ICGC ist, dass alle Ergebnisse gemeinnützig direkt in eine öffentliche Datenbank integriert werden und so jedem anderen Forscher unmittelbar zur Verfügung stehen. Es wird erwartet, dass das ICGC in ca. 5 Jahren seine Arbeit beendet hat, und dann werden über 25.000 verschiedene Tumorgenome zur Verfügung stehen.

### Jeder Tumor ist genetisch individuell

Mittlerweile wurden im ICGC schon mehr als 4.000 verschiedene Tumoren analysiert und die ersten Metaanalysen dieser Tumoren wurden im Dezember 2012 auf der halbjährlich stattfindenden ICGC Konferenz vorgestellt. Dann zeigt sich, bei vielen Tumorarten, wie z.B. dem Ovarialkarzinom, dem Pankreaskarzinom oder dem Lungenkarzinom, können sehr viele, häufig mehrere tausend genetische Veränderungen pro Tumor festgestellt werden. Weiterhin ist bemerkenswert, dass nahezu keine dieser genetischen Veränderungen bei zwei Tumoren gleichzeitig vorkommen. Die ersten ICGC Daten bei soliden Tumoren zeigen bisher ein sehr uneinheitliches Bild, was bei diesen Tumoren bislang keine Rückschlüsse auf die tatsächliche genetische Ursache der Tumorentstehung zulässt. Vermutlich sind nur sehr wenige genetische Veränderungen, wie z.B. Mutationen, tatsächlich für die initiale Entstehung des Tumors verantwortlich. Diese Veränderungen nennen wir „driver mutations“, und viele genetische Veränderungen sekundär während der Tumorprogression entstehend „passenger mutations“. Die meisten soliden Tumoren, wie z.B. Lungen- oder Pankreaskarzinome, werden erst in einem klinisch weit fortgeschrittenen Stadium gefunden und einer Operation zugeführt. Somit ist die Analyse dieser Tumoren auf weit fortgeschrittene Fälle beschränkt, welche schon zahlreiche sekundäre Veränderungen angehäuft haben.

### Das Prostatakarzinom im ICGC

Zum Prostatakarzinom gibt es im ICGC derzeit vier Projekte, welche aus Kanada, USA, England/Frankreich sowie Deutschland koordiniert werden. Das deutsche ICGC Prostatakarzinomkonsortium besteht aus einem Zusammenschluss der Martini-Klinik am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), dem Institut für Pathologie des UKE, dem Europäischen Molekularbiologischen Labor in Heidelberg, dem Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg sowie dem Max-Planck-Institut für molekulare Genetik in Berlin. Unser Konsortium hat es sich zum Ziel gemacht, mindestens 250 Genome von besonders jungen Patienten im Alter von unter 50 Jahren zu entschlüsseln. Wir haben uns gerade diese besondere Subgruppe von Prostatakarzinomen ausgesucht, da wir hier in der Regel besonders frühe Tumoren analysieren können, welche uns am ehesten einen Rückschluss auf die tatsächlichen Entstehungsursachen des Prostatakarzinoms geben. Weiterhin haben junge Patienten häufig eine familiäre Belastung, so dass wir hier auch Hinweise auf evtl. vererbte Faktoren des Prostatakarzinoms erhoffen.

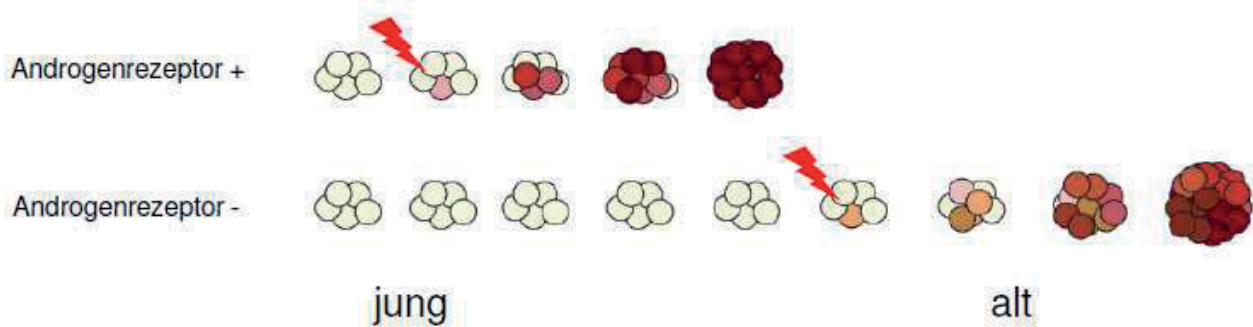
### Das Prostatakarzinom zeichnet sich durch genetische Strukturfehler aus

Insgesamt konnten wir bisher über 40 frühe Prostatakarzinome komplett genetisch charakterisieren. Interessanterweise finden wir im Gegensatz zu anderen Tumoren nur sehr wenige Mutationen, im Schnitt ca. 40 pro Tumor. Das Prostatakarzinom ist im Gegensatz zu anderen Tumoren nicht durch Mutationen, sondern eher durch sog. strukturelle Variationen gekennzeichnet. Bei strukturellen genetischen Variationen handelt es sich quasi um Brüche im Genom. Durch diese Brüche kann es z.B. zu Verlust von genetischem Material kommen. Wenn in diesem Verlust z.B. ein Tumor unterdrückendes Gen lag, kann es zu einem Aktivitätsverlust des Tumor unterdrückenden Gens kommen. Weitere beim Prostatakarzinom sehr häufige strukturelle Variationen sind so genannte Genfusionen. Hierbei kommt es durch Umlagerungen im Genom zu einer Verschmelzung von zwei Genen. Ein Prototyp dieser Veränderung ist

die sog. TMPRSS2:ERG-Fusion. Durch einen Bruch auf Chromosom 21 kommt es zum Verschmelzen eines androgenabhängigen Gens (TMPRSS2),

Frischgewebe vorhanden sein muss. Die Herausforderung besteht nun in der klinischen Charakterisierung dieser genetischen Veränderungen. Hierfür

### Altersabhängige Entstehungsmechanismen von Prostatakarzinomen



welches in der Zelle eigentlich keine kanzerogene Funktion hat, mit dem Transkriptionsfaktor ERG. Dieser ist eigentlich nur in der Embryonalphase angeschaltet und in der Erwachsenenprostate abgeschaltet. Durch Verschmelzung beider Gene kommt das Gen ERG unter die Androgenkontrolle des Gens TMPRSS2 und wird nun bei Testosteroneinwirkung auf die Zelle wieder abgelesen und es wird das ERG-Protein produziert. In der ersten Analyse von 11 frühen Prostatakarzinomen haben wir in 10 von 11 Fällen diese TMPRSS:ERG-Fusion gefunden. Insgesamt zeigten unsere Analysen ein sehr komplexes Bild von strukturellen Variationen, welche häufig balanciert sind. D.h., es ist zwar genetisches Material verschoben, die DNA ansonsten ist jedoch vollständig und es fehlen nur wenige Genabschnitte. Erstaunlich ist, auf der genetischen Ebene gleicht kein Tumor dem anderen.

### Umsetzung der Ergebnisse der Genforschung in die klinische Praxis: Translationale Genomik

Wir müssen davon ausgehen, es gibt tausende verschiedene genetische Veränderungen, welche alleine mit der Sequenzierung nicht auf ihre klinische Relevanz hin untersucht werden können. Bei den ICGC-Untersuchungen handelt es sich um meist fortgeschrittene Tumore, zu denen es in der Regel keine Langzeit-Verlaufsdaten gibt, da für die Sequenzierung hoch qualitative DNA und RNA aus

ist die Analyse von tausenden bis zehntausenden Tumoren mit charakterisierten Langzeitverlaufsdaten notwendig. Wir haben am UKE bereits im Jahr 1992 mit der Erfassung der Langzeitverlaufsdaten bei Prostatakarzinompatienten begonnen und unsere Datenbank besteht mittlerweile aus über 25.000 Patienten mit umfangreichen Langzeit-Informationen. Von über 11.000 dieser Patienten haben wir einen Gewebechip (Tissue-Microarray) hergestellt. Hierbei wird von jedem Tumor ein kleines charakteristisches Areal auf einem Gewebelock integriert. Zu jedem Patienten sind alle umfangreichen Langzeitdaten gespeichert. Weiterhin umfasst unsere molekulare Datenbank Daten von über 60 verschiedenen molekularen Parametern. In unserem ICGC-Projekt benutzen wir diese einzigartige Plattform, um genetische Veränderungen, die wir in wenigen Tumoren bei der Sequenzierung identifizieren, auf ihre klinische und biologische Relevanz an über 11.000 Patienten zu untersuchen. Das haben wir auch bei den oben bereits angesprochenen strukturellen Genveränderungen getan, welche wir überdurchschnittlich häufig bei den jungen Patienten gefunden haben. Wir konnten zeigen, die androgenabhängigen Fusionen kommen bei ca. 90 % der jungen Männer unter 50 Jahren vor und nehmen stetig mit dem Alter ab bis auf eine Frequenz von unter 30 % bei den über 75 Jährigen. Weiterhin konnten wir zeigen, diese Fusionen korrelieren signifikant mit der Aktivität des

Testosteronrezeptors in der Zelle. Wir schließen daraus, höhere Testosteronwirkung, welche mit dem Alter abnimmt, begünstigt bei jungen Männern die Entstehung der Genfusionen. Die Tumore älterer Männer sind hingegen durch eine Anreicherung von nicht-androgenabhängigen genetischen Veränderungen charakterisiert. Die Studienergebnisse wurden im Februar 2013 in Cancer Cell veröffentlicht.

### **Ausblick in die Zukunft: Individualisierte Medizin**

Mit der wachsenden Anzahl von komplett genetisch analysierten Tumoren erhoffen wir uns ein umfangreiches Bild (molekularer Katalog) beim Prostatakarzinom relevanter genetischer Veränderungen erstellen zu können. Durch Vergleich dieser Daten mit unserer umfangreichen Gewebekbank denken wir in kürzester Zeit eine molekulare Klassifizierung

des Prostatakarzinoms erstellen zu können. Unsere Vorstellung ist, in Zukunft Prostatakarzinome nicht mehr nur hinsichtlich ihrer klinisch-pathologischen Eigenschaften, wie z.B. Gleason-Grad, PSA-Wert und Tumorstadium zu charakterisieren, sondern gerade vor geplanter Therapie ein noch genaueres Bild über die Tumorbilogie zeichnen zu können, um Patienten auch hinsichtlich einer z.B. Aktiven Überwachungs-Strategie besser beraten zu können.

### **Korrespondenzadresse**

Prof. Dr. Thorsten Schlomm  
Martini-Klinik, Prostatakarzinomzentrum  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Martinistrasse 52  
20246 Hamburg  
Tel.: 040 7410-51300  
Fax: 040 7410-51323  
E-Mail: [tschlomm@uke.uni-hamburg.de](mailto:tschlomm@uke.uni-hamburg.de)