

- ▶ **International Cancer Genome Consortium (ICGC)** und **The Cancer Genome Atlas (TCGA)**: Mit den derzeit laufenden genetischen Krebsforschungsprojekten sollen die 50 wichtigsten Tumorentitäten besser verstanden werden.
- ▶ Mit **Pan-Cancer-Analysen** soll herausgefunden werden, welche tumorrelevanten Pathways übergreifend von Relevanz sind.
- ▶ ICGC wird 2015 abgeschlossen sein. ICGC 2 ist bereits geplant: Insgesamt sollen rund **1 Million Tumoren** sequenziert werden.



Wie nennen wir ihn (den Tumor) denn?

Von der entitätsspezifischen zur genspezifischen Tumorthherapie

Redaktion: Mag. Sandra Standhartinger

Univ.-Prof. Dr. Thorsten Schlomm ist Leitender Arzt an der Martini-Klinik am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Deutschland, und mit dieser Institution maßgeblich an den beiden größten Krebsforschungsprojekten, dem International Cancer Genome Consortium (ICGC) und dem The Cancer Genome Atlas (TCGA) beteiligt. Mit Professor Thorsten Schlomm sprach Mag. Sandra Standhartinger.

SPECTRUM Onkologie: Sie beschäftigen sich im Rahmen des ICGC und des TCGA mit der Entschlüsselung des Prostatakarzinom-Genoms. Können Sie das Ziel dieser ambitionierten Projekte, die Ende 2015 abgeschlossen sein werden, schildern?

Univ.-Prof. Dr. Thorsten Schlomm: Ziel der Projekte ist, die genetischen Grundlagen der 50 wichtigsten Tumorentitäten (Häufigkeit, klinische Relevanz) zu verstehen. Dafür sollen jeweils mindestens 500 Tumoren jeder Entität komplett sequenziert werden. Ende 2015 erwarten wir 28.000 komplette Tumorgenome. Die einzelnen Gruppen haben bereits begonnen, die Genome der jeweiligen Tumorentitäten auszuwerten, und aktuell haben wir mit den so genannten Pan-Cancer-Analysen begonnen, d. h. alle vorhandenen Tumoren gemeinsam auszuwerten. Das große Ziel ist, alle Tumorentitäten untereinanderzulegen, um zu

schauen, welche tumorrelevanten Pathways übergreifend von Relevanz sind. Findet man eine gemeinsame genetische Veränderung, die bei vielen Tumorarten auftritt, ist es viel ökonomischer, dagegen Medikamente zu entwickeln.

Was ist das Besondere an diesen Konsortien?

Das ist die grenzüberschreitende und multidisziplinäre Kooperation. Das Genom zu entschlüsseln ist ja nicht das Problem, die Schwierigkeit ist die Auswertung hinterher, d. h. das Verständnis des Kontextes. Früher meinten wir, 95 % der DNA seien für die Zelle völlig irrelevant (Junk-DNA), da nur 5 % der gesamten DNA proteinkodierende Sequenzen enthält. Das wäre in etwa so, wie wenn man die DNA mit einem Buch vergleicht, bei dem von 100 Seiten nur 5 Seiten beschrieben sind. Jetzt lernen wir, dass diese 95 % leeren Seiten regulatorisch sehr relevant sind. Das kann man nur verstehen, wenn man das gesamte Genom sequenziert und nicht nur die 5 % der kodierenden Anteile (Exom). Für die Auswertungen kann grenzüberschreitend die Expertise vieler Gruppe genutzt werden. Das Besondere ist somit das „knowledge sharing“. Das bringt die Forschung exponentiell nach vorn. Eine Be-



Prof. Dr. Thorsten Schlomm
Martini-Klinik,
Prostatakarzinomzentrum,
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Deutschland

sonderheit der beiden Projekte ist z. B., dass jedes fertig sequenzierte Genom sofort „public domain“ in eine Datenbank geladen wird, die alle Wissenschaftler weltweit kostenlos nutzen können. Nur so ist eine effektive Nutzung dieser großen Datenmengen möglich, denn erst in Zusammenschau mit möglichst vielen individuellen Genomen können wichtige Mechanismen entschlüsselt werden.

Ihr Programm in Hamburg widmet sich dem „early-onset prostata cancer“. Warum, bzw. welche Erkenntnisse konnten bislang gewonnen werden?

Es gibt drei Gründe, warum wir uns auf die weniger als 1 % jüngsten Patienten, bei denen vor dem 50. Lebensjahr ein Prostatakarzinom diagnostiziert wird, konzentrieren. Zum einen ist diese Gruppe klinisch sehr relevant im Sinn der Therapiebedürftigkeit, und zum anderen vermuten wir, dass junge Tumoren natürlich sehr nah am Ursprung sind. Das heißt, wir wollen den Auslöser für das PCa kennen und die ursächlichen ▶

Mechanismen entschlüsseln. Drittens denken wir, dass bei unter 50-jährigen Patienten häufig erbliche Tumoren auftreten. Erbliche Tumoren treten vorrangig im jungen Alter auf, weil viele genetische Läsionen schon vererbt sind und sich nicht erst zufällig anhäufen. 2013 entdeckten wir, dass das PCa der jungen Männer tatsächlich einen besonderen Ursprung hat. Wir fanden entscheidende kleine Brüche in der DNA, die Krebsgene mit testosteronabhängigen Genen verschmelzen lassen (Genfusion). Das führt dazu, dass bis dahin inaktive Krebsgene durch den Einfluss von Testosteron aktiviert werden. Außerdem fanden wir heraus, dass die Fusionen mit einer höheren Aktivität des Testosteronrezeptors in der Zelle zahlreicher werden. Daraus schlossen wir, dass der höhere Testosteronspiegel – der mit dem Alter abnimmt – bei jungen Männern die Entstehung der Genfusionen begünstigt. Die Tumoren bei älteren Patienten entstehen im Gegensatz zu den Krebserkrankungen bei den jüngeren Patienten im Laufe der Zeit durch eine Anhäufung nichttestosteronabhängiger genetischer Fehler.

Was heißt das für die klinische Praxis?

Diese Erkenntnis wäre z. B. eine Indikation für ein intelligentes Screening (targeted screening). Man kann diese Genveränderung schon im gesunden Gewebe (Urin, Biopsiegewebe) messen; wird eine Läsion gefunden, hat der jeweilige Mann ein deutlich erhöhtes Risiko für ein bestehendes Karzinom oder dafür, eines zu entwickeln. D. h., man könnte mit dieser Erkenntnis die Diagnostik verfeinern. Interessant wäre natürlich, dieses Wissen für die Entwicklung eines genspezifischen Therapeutikums – z. B. auch für die Prävention – zu nutzen. Denkbar wäre, Patienten mit einem hohen Risiko für diesen Tumor mit Medikamenten zu behandeln, die die Wirkung des Testosterons spezifisch in den Prostatazellen drosseln.

Man hat den Eindruck, dass es letztendlich immer darum geht, Gene an- oder abzuschalten?

Ja. Hierfür gibt es im Prinzip drei generelle Mechanismen: Mutationen, struktu-

„Das Genom zu entschlüsseln ist ja nicht das Problem, die Schwierigkeit ist die Auswertung hinterher, d. h. das Verständnis des Kontextes.“

relle Veränderungen der DNA und die sogenannte Epigenetik. Beim PCa dominieren die letzten beiden Mechanismen hauptsächlich in Form von Deletionen (Verlust von genetischem Material) und Hypermethylierung (Inaktivierung von Genen durch Methylierung der Startpunkte). Noch vor 1–2 Jahren dachten wir, dass ein Verlust von genetischen Regionen (Deletionen) immer unweigerlich zum Abschalten von Genen führt, da diese ja physikalisch fehlen, teilweise sind beispielsweise bis zu 10 % des Genoms weggebrochen. Die Hypothese war, dass es sich hierbei um Tumorsuppressorgene handeln muss, welche die Zelle vor Entartung schützen. Wir konnten jedoch keine krebsrelevanten Gene in diesen deletierten Regionen finden, was bedeutet, dass diese Brüche im Genom eine andere Bedeutung haben müssen. Langsam beginnen wir zu verstehen, was diese ganzen strukturellen Veränderungen zu bedeuten haben, indem wir die die 3-D-Struktur der DNA verstehen lernen. Hier wird immer deutlicher, wie wichtig die 95 % „Junk-DNA“ sind. Diese nicht-kodierenden DNA-Abschnitte regulieren die Funktion der Gene.

Das PCa scheint somit ein Tumor der genetischen Unordnung zu sein. Mutationen wie bei anderen Tumoren treten deutlich seltener auf. Das scheint mit der Entstehung dieses Tumors zusammenzuhängen.

Wir kennen als Ergebnis unserer Forschungen nun mittlerweile drei genetische Mechanismen für die Entstehung des PCa: Aktivierung von Krebsgenen durch Testosteron (z. B. durch Genfusionen; Weischenfeldt et al.¹), die oben beschriebenen Deletionen (Weischenfeldt et al.¹, Northcot et al.²) und epigenetische Veränderungen z. B. durch Methylierungen und Änderungen der DNA-Mobilität (Nature Genetics: der epigene-

tische Schalter BAZ2A schaltet Methylierungen ein³).

Es wurde ein neuer Mechanismus entdeckt: „enhancer hijacking“. Was heißt das, und welche Rolle spielt dieser Mechanismus?

Die Entdeckung machten Wissenschaftler des deutschen ICGC-Forschungsverbundes PedBrain-Tumor, die teilweise auch maßgeblich an unserem Prostataprojekt beteiligt sind. Sie analysierten systematisch alle Erbgutveränderungen kindlicher Hirntumoren (Medulloblastome), um dabei neue Zielstrukturen für schonendere Behandlungen zu identifizieren. Es zeigte sich, dass bei einer besonders bösartigen Gruppe der Medulloblastome die Krebsgene meist nicht verändert sind, sondern stärker oder schwächer abgelesen werden. Verantwortlich dafür sind Steuermechanismen der „Junk-DNA“: Ein Krebs-Gen kapert sich fremde „Verstärkerelemente“ (enhancer), der Mechanismus heißt somit „enhancer hijacking“ (gekaperte Verstärker). Man kann das in etwa so erklären, das nicht das Gen selbst verändert ist – also alle Buchstaben und Wörter in einem Buchkapitel korrekt sind –, sondern ein Fehler im Inhaltsverzeichnis existiert, der auf ein ganz anderes Kapitel verweist. Im Detail zeigte sich: Verschiedenartige Strukturveränderungen „verschoben“ das Krebsgen aus seiner angestammten inaktiven Umgebung im Erbgut in die Nähe so genannter „Verstärkerelemente“ (enhancer), die zur Aktivierung von Genen beitragen. Die Kollegen wiesen daraufhin an Mäusen nach, dass das aktivierte Krebsgen GF11B tatsächlich Hirntumoren entstehen lässt² – ein Beleg dafür, dass die „gekaperten“ Genverstärker tatsächlich die Krebsentstehung fördern. Gekaperte „enhancer“ als Aktivierungsmechanismen könnten auch bei

vielen anderen Krebsarten wie dem Prostatakarzinom eine Rolle spielen.

ICGC wird Ende 2015 abgeschlossen. Wie geht es weiter?

ICGC 2 ist bereits geplant. Es sollen insgesamt über alle Tumorentitäten hinweg rund 1 Million Tumoren sequenziert werden, die ein klinisch relevantes Follow-up haben müssen. In Hamburg verfügen wir über eine Gewebedatenbank von über 20.000 Patienten mit vollständigen Langzeitverlaufsdaten. Daraus identifizieren wir die biologisch und klinisch relevantesten Fälle für die Sequenzierung. Es ist gut, dass wir das erst jetzt machen, da einerseits die stark fallenden Kosten eine solche Menge an Sequenzierungen erst möglich machen. Des Weiteren fangen wir erst jetzt an, die Sequenzdaten annähernd zu verstehen. ICGC 1 war somit „discovery“. Mit ICGC 2 gehen wir sozusagen in die Hypothesenbildung.

Wie wird die technische Entwicklung weiterschreiten?

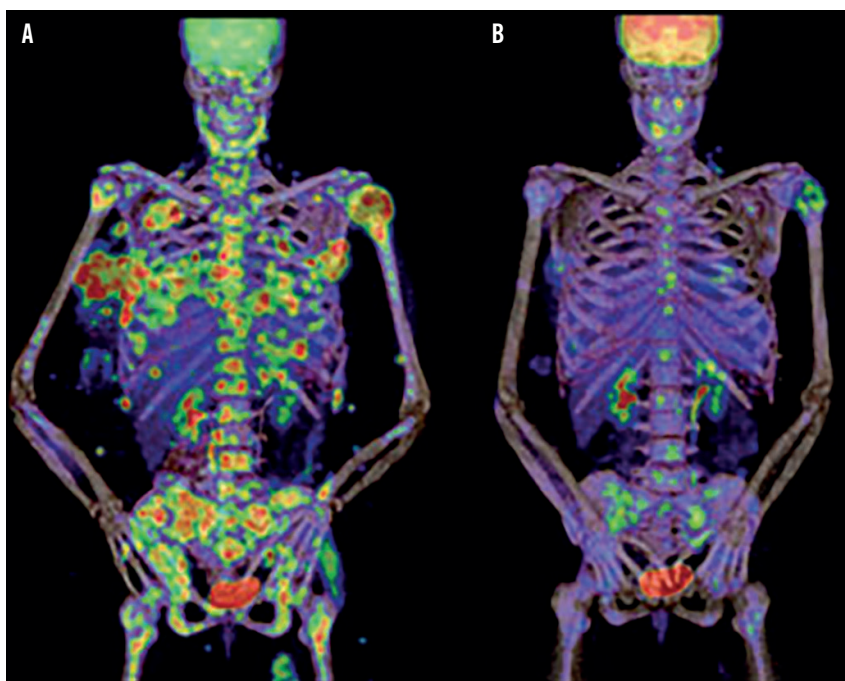
Die Kosten werden immer günstiger. Die Gesamtgenom-Sequenzierung bewegt sich mit 800–1.000 Euro im Preis einer MRT-Untersuchung. Der Preis ist die erste Voraussetzung für eine flächendeckende Routinediagnostik, das wird nicht funktionieren, wenn die Untersuchung mehrere zehntausend Euro kostet. Weiterhin muss die Methode auch ubiquitär – an den einzelnen Standorten – vorhanden sein. Bei beispielsweise 70.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland müssen wir auch die Kapazität und Infrastruktur haben, 70.000 Sequenzierungen durchzuführen. Das wird mit einem zentralen Zentrum nicht funktionieren. Die neuen Sequenziermaschinen sind nicht größer als eine Mikrowelle und so anwenderfreundlich, dass jedes Labor damit standardisierte Sequenzierungen durchführen kann.

Was ist das Ziel der Genomsequenzierung in therapeutischer Hinsicht? Welches Potenzial messen Sie dieser bei?

In der Onkologie geht es generell hin zur individualisierten, genbasierten Therapie. Dafür sprechen z. B. die jüngsten

Erfolge beim metastasierten Melanom und auch bei Lungentumoren, welche heute schon fast zur Hälfte anhand von genetischen Analysen gezielt behandelt werden. Erste Daten der ICGC-Pan-Cancer-Analysen weisen darauf hin, dass es wahrscheinlich nur wenige relevante molekulare Pathways gibt, die z. B. für Metastasierung verantwortlich sind. Diese Pathways sind nicht spezifisch für einen bestimmten Tumortyp, sondern spielen bei vielen oder allen Tumoren eine wichtige Rolle. Deshalb werden wir in Zukunft Tumoren auch nicht mehr entitätsspezifisch, sondern genspezifisch behandeln. Warum sollte man einen BRAF-veränderten Prostatakrebs nicht genauso behandeln wie ein BRAF-verändertes Melanom? (Abb.). Heute teilen wir Tumoren vornehmlich nach ihrer topografischen Lage ein, ein Prostatakarzinom ist ein Prostatakarzinom, weil es in der Prostata wächst. Es ist aber eigentlich auch ein Adenokarzinom, genauso wie ein Mammakarzinom oder ein Kolonkarzinom.

Und alle drei können ein und dieselben molekularen Pathways aufweisen. Viele Pathways kann man heute schon mit genspezifischen Medikamenten behandeln. Das prominenteste Beispiel ist hier z. B. Trastuzumab beim Brustkrebs. Einem molekularen Pathway können jedoch hunderte individuelle Gene angehören, die wiederum miteinander und mit anderen Pathways interagieren. So entsteht ein kompliziertes Netzwerk aus genetischen Verschaltungen. Dass ein Pathway gestört ist (überaktiv ist oder gedrosselt wird), kann nun mannigfaltige Ursachen haben. Das ist vergleichbar mit einem Auto, das nicht mehr fährt. Das kann eine defekte Zündkerze, ein platter Reifen oder ein Totalschaden des Motors sein. Das Ergebnis – Auto fährt nicht – ist immer das gleiche, die Identifizierung der Ursache ist jedoch essenziell für eine effektive Reparatur. Das Gleiche gilt auch bei Krebs. Wir haben heute schon viele molekulare Reparaturmöglichkeiten im Sinne von genspezifischen



Durch die Identifizierung von molekularen Therapiezielen (drug targets) können viele Tumorentitäten bereits individualisiert mit „genspezifischen“ Medikamenten behandelt werden. Voraussetzung hierfür ist, dass der entsprechende Tumor die genetische Läsion aufweist. Ein Beispiel für molekulare Druggable-Target-Läsionen ist die Mutation des BRAF-Onkogens, welches z. B. bei ca. 50 % der metastasierten Melanome und auch bei anderen Tumorentitäten vorkommt. Mutationen in BRAF haben eine Überaktivierung des mitogenaktivierten Proteinkinase-Weges zur Folge, welche mit dem BRAF-Inhibitor Vemurafenib wieder herabreguliert werden kann. **A)** Patient mit einem BRAF-mutiertem metastasierten Melanom vor und **B)** zwei Wochen nach Initiierung der Vemurafenib-Therapie. (modifiziert von Bollag et al., Nature Reviews Drug Discovery 2012; 11:873–86).

Abb.: Precision Medicine (Schlüssel-Schloß-Prinzip)

„Es wird so weit kommen, dass mit USB-großen Geräten genetische Untersuchungen durchgeführt werden und dann die Analyse auf ein Smartphone oder einen Laptop übertragen wird. Ein Patient, der ein genspezifisches Medikament einnimmt, kann dann zu Hause ähnlich wie eine Blutzuckermessung testen, ob die Mutation verschwunden oder noch vorhanden ist.“

schen Medikamenten. Wir müssen nur bei jedem individuellen Tumor identifizieren, welches dieser Medikamente funktioniert. Das kann nur die vollständige Sequenzierung der gesamten DNA, da – wie oben beschrieben – praktisch jeder Abschnitt des Genoms für Krebs verantwortlich sein kann. Und wir fangen ja auch gerade erst an, das alles zu begreifen. Bis dato glauben wir, dass es ca. 200 Mechanismen gibt, die therapierbar sind. Wir werden wohl auch soweit umdenken müssen, dass wir in Zukunft einen – anhand der Gendaten – maßgeschneiderten Cocktail von verschiedenen Medikamenten gleichzeitig verabreichen werden.

Wie könnte kastrationsrefraktären mCPRC-Patienten mittels Genforschung geholfen werden?

Man kann zirkulierende DNA untersuchen. Metastasen in verschiedenen Organen sind zwar hinsichtlich ihrer molekularen Veränderungen heterogen, geben aber genetisches Material in die Blutbahn ab. Mittels Sequenzierung können genetische Veränderungen in den verschiedenen Metastasen ermittelt werden. Ist davon eine Metastase therapierbar, so ist das gut, noch besser aber ist, dass die Effektivität der Therapie so ständig überprüft werden kann. Kann Mutation A eliminiert werden, und tritt Mutation B auf, kann umgehend die Therapie geändert

werden. Das heißt, es kann künftig viel schneller auf einen „oncogenic switch“ (Klon A wird eliminiert, Klon B ist im Entstehen) reagiert werden. Es muss im Fall des PCa nicht erst auf einen PSA-Anstieg oder einen metastatischen Progress gewartet werden, bis die Therapie umgestellt wird. Es wird so weit kommen, dass mit USB-großen Geräten genetische Untersuchungen durchgeführt werden und die Analyse dann auf ein Smartphone oder einen Laptop übertragen wird. Ein Patient, der ein genspezifisches Medikament einnimmt, kann dann zu Hause ähnlich wie eine Blutzuckermessung testen, ob die Mutation verschwunden oder noch vorhanden ist.

Heterogenität des PCA – sehen Sie diese als ein Problem?

Jeder Tumor ist heterogen. Wir sehen im Rahmen des ICGC jedoch, dass Prostatakarzinome wahrscheinlich hinsichtlich ihres Entstehungsmechanismus eingeteilt werden können. Damit schließt sich der Kreis zu unseren Erkenntnissen aus unserem Early-onset-PCa-Programm, wo wir nur wenige Grundmechanismen für die Entstehung eines Tumors sehen. Das heißt, auch wenn wir in 100 verschiedenen Tumoren 100 verschiedene Ursprungsläsionen entdecken, führt die Ursprungsläsion an sich zu einer Klasse von Tumoren, z. B. Methylierungs-, Deletions-, Fusions- oder Mutationstypen.

Das heißt, wir müssen die Ursprungsläsion charakterisieren, dann einer Tumorklasse zuordnen und davon die Therapie abhängig machen.

Welche Vision haben Sie bezüglich des PCa im Jahr 2030?

Die Vision wäre, dass im Jahr 2030 durch Prävention viel weniger Prostatakarzinome entstehen und dass wir nur diejenigen identifizieren, die auch tatsächlich relevant werden. Wir arbeiten an einer molekularen Klassifizierung des Prostatakarzinoms. Ähnlich wie beim Lymphom gäbe es eine genetische Klassifikation mit dementsprechend unterschiedlichen Therapien. Ich glaube auch, dass die Bildgebung einen viel größeren Stellenwert beim Screening und bei der Diagnostik haben wird. Das Screening wird anhand des genetischen Risikos gesteuert. Es zeichnen sich vererbte genetische Faktoren ab, die ähnlich wie BRCA beim Brustkrebs auch beim PCa auf ein sehr hohes Risiko hinweisen. Das sind aber wahrscheinlich sogar Entwicklungen, die wir Urologen gar nicht mehr in der Hand haben werden, da derzeit Gendiagnostik Firmen wie z. B. 23andMe genetische Tests entwickeln und anbieten, die genetische Risiken für zahlreiche Erkrankungen aufzeigen. Solche Ansätze werden zu recht heftig kritisiert, letztendlich werden sie sich aber in der einen oder anderen Art durchsetzen. Dieser Trend ist meiner Meinung nach genauso wenig aufzuhalten wie das Internet oder Smartphones. Umso wichtiger ist es, dass wir uns wissenschaftlich damit auseinandersetzen. ■

*Wir danken für das Gespräch!
Dieses Interview entstand in Kooperation mit SPECTRUM Urologie*

¹ Weischenfeldt J et al., Cancer Cell 2013; 23(2):159–70
² Northcott P et al., Nature 2014; 511:428–34
³ Gu L et al., Nature Genetics 2015; 47:22–30. DOI:10.1038/ng.3165

Weitere Informationen:
 - Internationales Krebsgenom-Konsortium (ICGC): <https://icgc.org/>
 - Der ICGC-Forschungsverbund Prostatakrebs wird am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), am Universitätsklinikum und an der Martini-Klinik in Hamburg-Eppendorf (UKE) koordiniert: <http://icgc.org/icgc/cgp/70/345/53039>
 - Die Deutsche Krebshilfe e. V. und das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) fördern die deutsche ICGC-Beteiligung über fünf Jahre mit insgesamt 15 Millionen Euro.