



Veränderungen im Genom von Krebs- zellen als Grundlage für eine personalisierte Onkologie

Peter Lichter

Auszug aus dem Jahresbericht
„Marsilius-Kolleg 2011/2012“



Hintergrund

Als Ausgangspunkt ein Statement, das den Stand der Krebsforschung wiedergibt und dennoch oft provozierende Wirkung zeigt: Krebs ist eine Krankheit des Genoms! In jeder Körperzelle liegt eine Kopie des menschlichen Genoms vor und das entartete Wachstum einer Zelle, das Entstehen einer Krebszelle, geht auf Veränderungen in deren Genom zurück. Diese Veränderungen beruhen zumeist auf Umweltfaktoren, wie beispielsweise einer intensiven UV-Bestrahlung oder der Wirkung von Bestandteilen des Tabakrauchs, und verursachen entweder eine veränderte Abfolge der Basen innerhalb des Genoms oder chemische Modifikationen des Genoms, die zu einer veränderten Genaktivität führen. Die Identifizierung der Tumor-spezifischen Veränderungen von Krebszell-Genomen ist ein zentrales Thema der Krebsforschung, insbesondere da hierdurch oft Ziele für neue medikamentöse Angriffe gegen Krebszellen gefunden werden.

*Veränderungen
im Genom von
Krebszellen als
Grundlage für
eine personalisierte
Onkologie*

Peter Lichter

Die intensive Diskussion der Thematik im Marsilius-Kolleg hat mir die unterschiedlichen Sichtweisen anderer Disziplinen auf die Erkenntnisse meines Arbeitsgebiets sehr deutlich gemacht. Diese Sichtweisen gehen ganz offensichtlich auf die unterschiedlichen Ansätze und Möglichkeiten des Erkenntnisgewinns in den jeweils eigenen wissenschaftlichen Fachrichtungen zurück. Während Erkenntnisse in Geisteswissenschaften sich über gefundenen Konsens durchsetzen oder Erkenntnisse aus Kohorten-Studien erst nach in Replikations-Kohorten mehrfach bestätigten Korrelationen Anerkennung finden, haben naturwissenschaftliche Fächer den Vorteil der experimentellen Validierung von Hypothesen. Es ist daher wichtig zu verstehen, dass die in Tumorgenomen gefundenen genomischen Veränderungen im Tiermodell nachgebaut werden und über die Entstehung entsprechender Tumoren im Modell als kausale Faktoren identifiziert werden. Also beruhen die im obigen Abschnitt dargestellten Sachverhalte keineswegs nur auf noch zu hinterfragenden Korrelationen, sondern gehen auf gesicherte Erkenntnisse zurück.

Fragestellung

Veränderungen im Genom von Krebszellen sind die Grundlage für das Konzept einer personalisierten Onkologie. Neue methodische Entwicklungen haben es möglich gemacht, die gesamte Basenabfolge des Genoms z. B. eines Tumors in wenigen Tagen zu bestimmen. Die breite Anwendung dieser Methodik auf Serien verschiedener Tumoren zeigte, dass die Anzahl der pathogenetisch relevanten Veränderungen in Tumorgenomen deutlich unterschätzt wurde und dass die Variabilität der Veränderungen innerhalb des gleichen Tumortyps sehr hoch ist. Es ist absehbar, dass die Behandlung von Tumoren in Zukunft vermehrt vom Profil der genomischen Veränderungen abhängt und daher umfassende Untersuchungen des Genoms zum diagnostischen Werkzeug werden. Dabei werden dann in bisher klinisch-pathologisch homogen definierten Patientengruppen unterschiedliche Therapien angewandt, die jeweils auf das individuelle Profil molekularer Veränderungen im Tumor des Patienten abgestimmt sind. Neben der „maßgeschneiderten“ Anwendung bereits existierender Therapieformen werden absehbar individuell angepasste neue Therapiekombinationen in Betracht gezogen werden können. Darüber hinaus werden über molekulares „Profiling“ weitere Erkenntnisse gewonnen, welche die Entwicklung neuer zielgerichteter Therapien ermöglichen. Es stellt sich daher die Frage, inwieweit und gegebenenfalls wie schnell personalisierte Onkologie zur Ablösung klassisch diagnostischer Verfahren durch umfassende molekulare Untersuchungen ersetzt werden.

Implikationen

Diese Entwicklung birgt viele Herausforderungen, zu denen die Speicherung und Analyse großer Datenmengen, die Datensicherheit oder die Durchführbarkeit klinischer Studien zur Etablierung neuer Therapien bei relativ kleinen, molekular-definierten homogenen Patientengruppen zählen. Die dabei aufgeworfenen normativen Fragen werden im Marsilius-Projekt „Ethische und rechtliche Aspekte der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms (EURAT)“ in einem wahrhaft interdisziplinären Ansatz aufgearbeitet.

In diesem Zusammenhang steht für mich die Frage des Umgangs mit den sogenannten „Zufallsbefunden“, das heißt den ursprünglich nicht intendierten

Informationen zu Risiken für andere Erkrankungen, die mit solchen umfassenden diagnostischen Verfahren ebenfalls aufgedeckt werden können, im Vordergrund. Die Diskussion im Marsilius-Kolleg hat für mich dabei noch einmal scharf gestellt, dass es sich hierbei nicht nur um die quantitative Ausweitung bereits existierender Aspekte der genetischen Diagnostik, sondern tatsächlich um ein qualitativ neues Problemfeld handelt, insbesondere da a) jeder Mensch Träger von Krankheits-Prädispositionen ist und es daher in jedem Fall (und nicht nur gelegentlich) solche zusätzliche Information geben wird und b) die massive Datenanhäufung zur Erfassung von Risiken für eine so große Zahl von genetisch bedingten (oder beeinflussten) Erkrankungen führt, dass die gegenwärtigen Verfahren der Beratung möglicher Befunde vor und nach einer Diagnostik unmöglich angewandt werden können. Die Neuartigkeit der Herausforderung ist für mich in einem Statement des Historikers Stefan Weinfurter sehr schön zum Ausdruck gekommen, da er zwar dem Verständnis seiner Disziplin folgend davon ausgeht, dass alle Probleme in irgendeiner Weise schon einmal da waren, im Zuge der Diskussion der hier beschriebenen normativen Fragen im Marsilius-Kolleg jedoch eingestand, dass er hierfür keine vergleichbaren historischen Problemstellungen kenne.

Ausblick

Die Daten der umfassenden Krebsgenomanalysen werden die Behandlungsalgorithmen von Tumorpatienten maßgeblich beeinflussen und zu einer zunehmenden Subgruppierung von Patienten führen. Ob dies tatsächlich zu einer vollkommenen Personalisierung führt, darf eher in Frage gestellt werden. Allerdings werden diese Entwicklungen umfassende Genomanalysen als diagnostische Maßnahme mit sich bringen. Die vielfach gemachte Voraussage, dass in nicht allzu ferner Zukunft der Tumor jedes Krebspatienten – zumindest in den reicheren Ländern – sequenziert werden wird, scheint Realität zu werden. In diesem Zusammenhang ist die Lösung der normativen Fragen – und für mich als Praktiker insbesondere der Umgang mit nicht-intendierten Befunden – eine drängende Aufgabe. Im Marsilius-Projekt EURAT sind wir mit einem ergebnisoffenen Ansatz an diese Fragen herangetreten, und die möglichen Szenarien bewegen sich zwischen der Eliminierung nicht intendierter Daten bis zur Erstellung einer Positivliste von Erkrankungen, auf die im Sinne Evidenz-basierter Medizin eingegangen werden soll. Mit Spannung erwarte ich den Konsens zu diesen Themen,

der meines Erachtens für verschiedene medizinische Fragestellungen unterschiedlich ausfallen kann, so dass es etwa zu spezifischen Empfehlungen für die genomische Diagnostik bei onkologischen Indikationen kommen kann.

Publikationen im Projektjahr

- Barbus, Sebastian, et al., Peter Lichter: *Differential retinoic acid signaling in tumors of long- and short-term glioblastoma survivors*, in: *Journal of the National Cancer Institute* 103, S. 598-606.
- Gronych, Jan, et al., Peter Lichter: *An activated mutant BRAF kinase domain is sufficient to induce pilocytic astrocytoma in mice*, in: *Journal of Clinical Investigation* 121, S. 1344-1348.
- Rausch, Tobias, et al., Peter Lichter, et al.: *Genome sequencing of pediatric medulloblastoma links catastrophic DNA rearrangements with TP53 mutations*, in: *Cell* 148, S. 59-71.
- Schwartztruber, Jeremy, et al., Peter Lichter, et al.: *Exome sequencing identifies frequent driver mutations in histone H3.3 and ATRX – DAXX in pediatric glioblastoma*, in: *Nature* 482, S. 226-231.
- Jones, David T. W., et al., Peter Lichter: *Dissecting the genomic complexity underlying medulloblastoma*, in: *Nature* 488, S. 100-105.
- Genomeweb-Interview: <http://www.genomeweb.com/sequencing/qa-german-cancer-research-centers-peter-lichter-sequencing-pediatric-brain-tumor>.