

Krebsgenomik

Einführung

Was ist ein Tumor? Unterschiede zwischen benignen (gutartigen) und malignen (bösartigen) Tumoren

Der Begriff "Krebs" wird für eine Gruppe ganz unterschiedlicher bösartiger Erkrankungen verwendet, die eines gemeinsam haben: die abnormale unkontrollierte Teilung von Zellen und das dadurch ausgelöste Wachstum eines Organs oder Gewebes. Ein solches Wachstum bezeichnet man als Tumor. Das Wort „Tumor“ stammt aus dem Lateinischen und bedeutet eigentlich nur „Schwellung“, bzw. bezeichnet die Zunahme des von einem Gewebe eingenommenen Volumens. Bösartige (maligne) Tumore bezeichnet man auch als Krebs. Aber nicht alle Tumore sind notwendigerweise bösartig (malign). Es gibt auch durchaus gutartige (benigne) Tumore. Maligne Tumore unterscheiden sich von den benignen Tumoren dadurch, dass sie ein invasives Wachstum besitzen und so die Funktion der umliegenden Gewebe zerstören können.

Die Stelle an der ein Tumor zuerst entsteht, wird als Primärtumor bezeichnet. Bei der Metastasenbildung trennen sich von diesem Primärtumor Zellen ab, die in der Lage sind die Basalmembranen zu durchbrechen. Diese Basalmembranen sind dichte Lagen von extrazellulärer Matrix, die unterschiedliche Organe und Gewebe voneinander trennt. Durchbrechen die Zellen eines Tumors diese Basalmembran, können sie in die benachbarten Gewebe und Organe eindringen und diese beschädigen. Gelangen diese Zellen in das Blut oder die Lymphe, können sie so in andere Körperregionen gelangen und dort sekundäre Tumore (Metastasen) bilden.

Benigne Tumore hingegen durchbrechen nicht die Basalmembranen und infiltrieren weder das umliegende Gewebe noch formen sie Metastasen. Sie können aber durch ihr Wachstum Druck auf die umliegenden Gewebe ausüben und einen gewissen Schaden anrichten.

Wie schon erwähnt, ist Krebs eine Krankheit der körpereigenen Zellen. Es gibt in jedem Körper viele verschiedene Zelltypen und es gibt ebenso viele verschiedenen Tumorarten. Man klassifiziert dabei die malignen Tumore in die folgenden Kategorien:

- Karzinome: Tumore die von Epithelzellen abstammen (80-90% aller menschlichen Tumore)
- Sarkome: Tumore die von Muskel-, Knochen- oder Bindegewebezellen abstammen.

- Leukome: Tumore die von hämatopoetischen (d.h. Blut-) Zellen abstammen
- Neurologische Tumore.

Was verursacht Krebs? – Äussere Risikofaktoren & molekulare Basis

Alle Krebsarten basieren auf Mutationen. Diese Mutationen können per Zufall, z.B. durch Replikationsfehler entstehen, werden aber auch häufig durch spezifische Umwelteinflüsse ausgelöst. Unter diesen Umwelteinflüssen befinden sich chemische Karzinogene (z.B. Aflatoxin, Benzpyren und alkylierende Substanzen), ionisierende Strahlung (z.B. UV-Licht, radioaktive Strahlung), DNA Viren (z.B. Papilloma, HepB, EBV), Retroviren (z.B. HTKV1, HIV) oder Bakterien (z.B. *Helicobacter pylori*).

Nur in wenigen Krebsarten wird ein Tumor durch eine einzelne Mutation eines spezifischen Krebs-Gens ausgelöst. Weit häufiger entsteht Krebs durch Akkumulation mehrerer Mutationen. Dafür spricht die, mit dem Alter zunehmende, Krebshäufigkeit sowie das Phänomen der Tumorphysion.

In molekularer Hinsicht gehören die Gene welche, wenn von Mutationen betroffen, Krebs auslösen in zwei Gruppen: Protoonkogene oder Tumorsuppressorgene. Die Eigenschaften dieser beiden Arten von Krebsgenen wird in den nächsten Abschnitten besprochen.

Protoonkogene fördern die Zellteilung und beugen dem Zelltod vor

Die Gruppe der Protoonkogene umfasst Gene deren Proteinprodukte in gesunden Zellen die Zellteilung steigern und dem Zelltod vorbeugen. Normalerweise ist die Aktivität dieser Gene sehr streng kontrolliert. Wird die Aktivität dieser Gene durch Mutationen gesteigert (*gain-of-function*), teilen sich Zellen schneller oder sterben nicht mehr und vermehren sich so. Die molekularen Mechanismen dieser Mutationen können z.B. Punktmutationen sein, welche regulatorische Elemente der Genprodukte deaktivieren oder Mutationen (z.B. chromosomale Re-arrangements, Genduplikationen) die zu einer erhöhten Expression dieser Gene führen. Durch diese Mutationen werden die Protoonkogene zu Onkogenen. Zu den wichtigsten Onkogenen gehören:

- c-Ha-Ras, c-Ki-ras, c-N-Ras (GTPasen in Zellproliferationspathways)
- c-Raf (Serin/Threoninkinase)

- c-Jun, c-Fos, c-Myc (Transkriptionsfaktoren)
- c-Src (cytoplasmische Tyrosinkinase)
- c-Sis (Wachstumsfaktoren)
- c-ErbB, HER2 (Wachstumsfaktorrezeptoren)
- BCL-2 (Apoptose Inhibitor)

Tumorsuppressorgene verlangsamen die Zellteilung und fördern den Zelltod

Die zweite Gruppe von Genen die an der Krebsentstehung beteiligt sind, die Tumorsuppressorgene, kodieren für Proteine die in der gesunden Zelle das Wachstum kontrollieren (verlangsamen) oder den Zelltod auslösen. Werden diese Tumorsuppressorgene durch Mutationen inaktiviert (*loss-of-function*) teilen sich Zellen schneller und beschädigte Zellen, die einen kontrollierten Zelltod (Apoptose) durchlaufen sollten, wachsen weiter. Da Mutationen in Tumorsuppressorgen die zu Krebs führen *loss-of-function* Mutationen sind, sind diese Mutationen in der Regel rezessiv. Um Krebs zu verursachen müssen also beide Kopien des Gens durch Mutationen inaktiviert sein.

Beispiele für Tumorsuppressionsgene sind:

- RB (Verlust der Funktion führt zum Retinoblastom in der Netzhaut des Auges)
- P53 („*guardian of the genome*“, Transkriptionsfaktor, Kontrolle des Zellzyklus, Apoptose, DNA-Reparatur nach DNA-Schädigung)
- PTEN (Protein- und Lipid Phosphatase im PI3K-Akt Signalweg)
- Smad4 (TGF-beta Signalweg)
- Tsc1 und Tsc2 (Hemmung des mTOR Signalwegs)
- APC (Kontrolle des Wnt Signalwegs)

Gesundes Zellwachstum resultiert aus der Balance zwischen Aktivierung und Inhibition

Die Protoonkogene und Tumorsuppressorgene können mit der Funktion von Gaspedal und Bremse im Auto verglichen werden. Die normale Geschwindigkeit des Autos kann nur durch kontrollierte Benutzung von beiden Pedalen beibehalten werden. In gleicher Weise wird ein normales, kontrolliertes Zellwachstum durch kontrollierte Regulation von Protoonkogenen (Gene, die das Wachstum beschleunigen) und Tumorsuppressorgen (Genen die das Wachstum bremsen) erreicht. Ist entweder die Bremse defekt oder das Gaspedal klemmt in der heruntergetretenen Position gerät die Geschwindigkeit des Autos ausser Kontrolle.

Genetische Veranlagungen als Risikofaktoren für Krebs

In der Entstehung von Krebs spielt neben äusseren Risikofaktoren, welche Mutationen in den Protoonkogenen und Tumorsuppressorgen verursachen, auch der Genotyp eines jeden einzelnen Menschen eine Rolle. Diese Unterschiede führen zu einer von Mensch zu Mensch verschiedenen Anfälligkeit gegenüber Störungen der Zellteilung. Diese genetischen Veranlagungen beeinflussen unter anderem die Häufigkeit, mit welcher spontane Mutationen bei der Zellteilung auftreten und wie der Körper auf neuentstandene Mutationen reagiert. Neben genetischen Faktoren werden diese Prozesse auch durch epigenetische Veränderungen beeinflusst.

Klonale Selektion

Die Entwicklung neuer, hocheffizienter und kostengünstiger Sequenziermethoden (*next generation sequencing, NGS*) die viele andere Bereiche der Biologie transformiert hat, hat auch einen grossen Einfluss auf die Untersuchung von Krebs gehabt.

Insbesondere kann man mit dieser Technik die genetischen Veränderungen die in einer Krebszelle vorliegen, mit Einzelbasenaufklärung selbst an sehr kleinen Proben nachverfolgen. Dadurch kann man nun die exakte Sequenz von unterschiedlichen Teilen eines Tumors (bzw. von primären und sekundären Tumoren) bestimmen und diese mit der Genomsequenz der Keimbahnzellen derselben Person vergleichen.

Diese Untersuchungen haben eine grosse Heterogenität in der Evolution von Krebsgenomen zutage gefördert – sowohl zwischen unterschiedlichen Krebsarten (Leberkrebs vs. Darmkrebs), aber auch zwischen unterschiedlichen Tumoren innerhalb einer Krebsart und sogar zwischen unterschiedlichen Zellen in ein und demselben Tumor.

Basierend auf diesen Daten wurde das Modell der klonalen Selektion entwickelt (Abbildung 1). In diesem Modell entsteht ein Tumor als eine Ansammlung von *Driver*-Mutationen in einer ursprünglich gesunden Zelle. Diese Zelle wird als *MRCA* (*most recent common ancestor*) bezeichnet. In der Regel resultiert das ungebremsste Wachstum einer ursprünglich gesunden Zelle nicht aus einer einzelnen Mutation, sondern aus einer Reihe von aufeinander folgenden Mutationen. Oft begünstigen diese *Driver*-Mutationen das Auftreten von weiteren Mutationen. So entstehen in einem Tumor immer neue genetisch distinkte Zellpopulationen. Diese unterschiedlichen Krebszellpopulationen stehen auch untereinander im Wettbewerb und Populationen die besser an die jeweilige Microumwelt

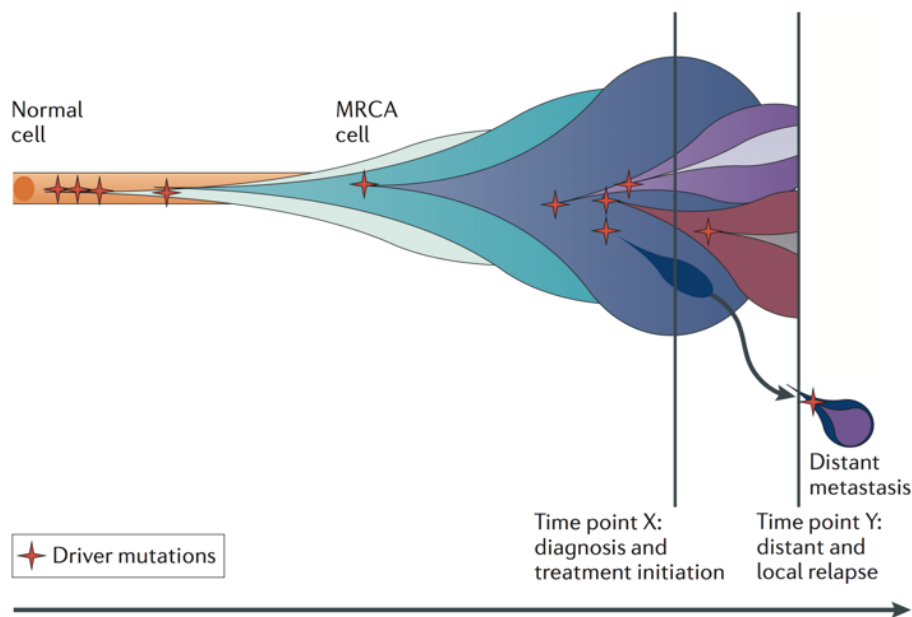


Abbildung 1 Das Model der klonale Selektion versteht die Entstehung eines Tumors als die Akkumulation von mehreren Driver-Mutationen, die dann zur Entstehung einer ersten Krebszelle führen. Diese einzelne Krebszelle wächst dann in eine genetisch identische Population von Krebszellen heran. Einzelne dieser Zellen erfahren zusätzliche Mutationen und führen so zur Entstehung einer neuen, genetisch distinkten Linie von Krebszellen. In diesem Diagramm zeigt die horizontale Achse die Zeit, die vertikale Achse die Grösse der Zellpopulation und die verschiedenen farbigen Blasen jeweils eine genetisch identische Zellpopulation. Ein Tumor ist also ein Mosaik aus mehreren genetisch verwandten, aber unterschiedlichen Zelllinien. (Abbildung aus Yates & Campell 2012)

angepasst sind, können andere Zellpopulationen verdrängen. Dies ist z.B. oft der Fall, wenn sich Metastasen in anderen Geweben ausbilden.

Derselbe Prozess geschieht auch während der Krebs-Therapie wobei, sich therapieresistentere Subpopulationen gegenüber therapieempfindlichen Zellpopulationen durchsetzen und sich so die Zusammensetzung eines Tumors verschiebt.

Tumore haben also eine aus Mutationen und Wettbewerb entstehende dynamische Architektur aus mehreren Subklonen.

Abbildung 2 zeigt konkrete Beispiele von Krebszellstammbäumen für die Krebszellpopulationen in individuellen Patienten. Diese Krebszellstammbäume basieren auf der DNA Sequenzierung von Tumorbiopsien. Konzeptionell sind diese Stammbäume eng mit den klassischen phylogenetischen Stammbäumen verwandt, die sie im Bioinformatik Kursabschnitt kennengelernt haben. Nur finden in Krebszellpopulationen die genetischen Veränderungen auf einer viel kürzeren Zeitskala statt.

Solche Krebszellstammbäume rekonstruieren den vermuteten Verlauf der bisherigen Tumorentwicklung und werden inzwischen immer häufiger auch in der Klinik verwendet, um eine optimal auf den jeweiligen Tumor zugeschnittene Krebstherapie zu entwickeln.

Merkmale und Entstehung von Krebszellen

Der gegenwärtige Stand der Forschung zeichnet ein Bild in dem die Krebsentstehung keiner festgelegten Reihenfolge von Schritten oder einem bestimmten Mechanismus folgt. Jeder Krebs ist anders und entsteht auf eine andere Weise. Aber Krebszellen teilen, auch wenn sie auf sehr unterschiedliche Weise entstanden sind, dennoch viele biologische Eigenschaften bzw. Kennzeichen (*Hallmarks of Cancer*).

Diese Kennzeichen können auch als Kompetenzen verstanden werden, die eine Zelle erwerben muss, um zu einem Tumor heranzuwachsen. In ihrem richtungsweisen Artikel „*the hallmarks of cancer*“ haben Douglas Hanahan und Robert A. Weinberg im Jahr 2000 sechs dieser *hallmarks* (also Kompetenzen bzw. Merkmale) beschrieben.

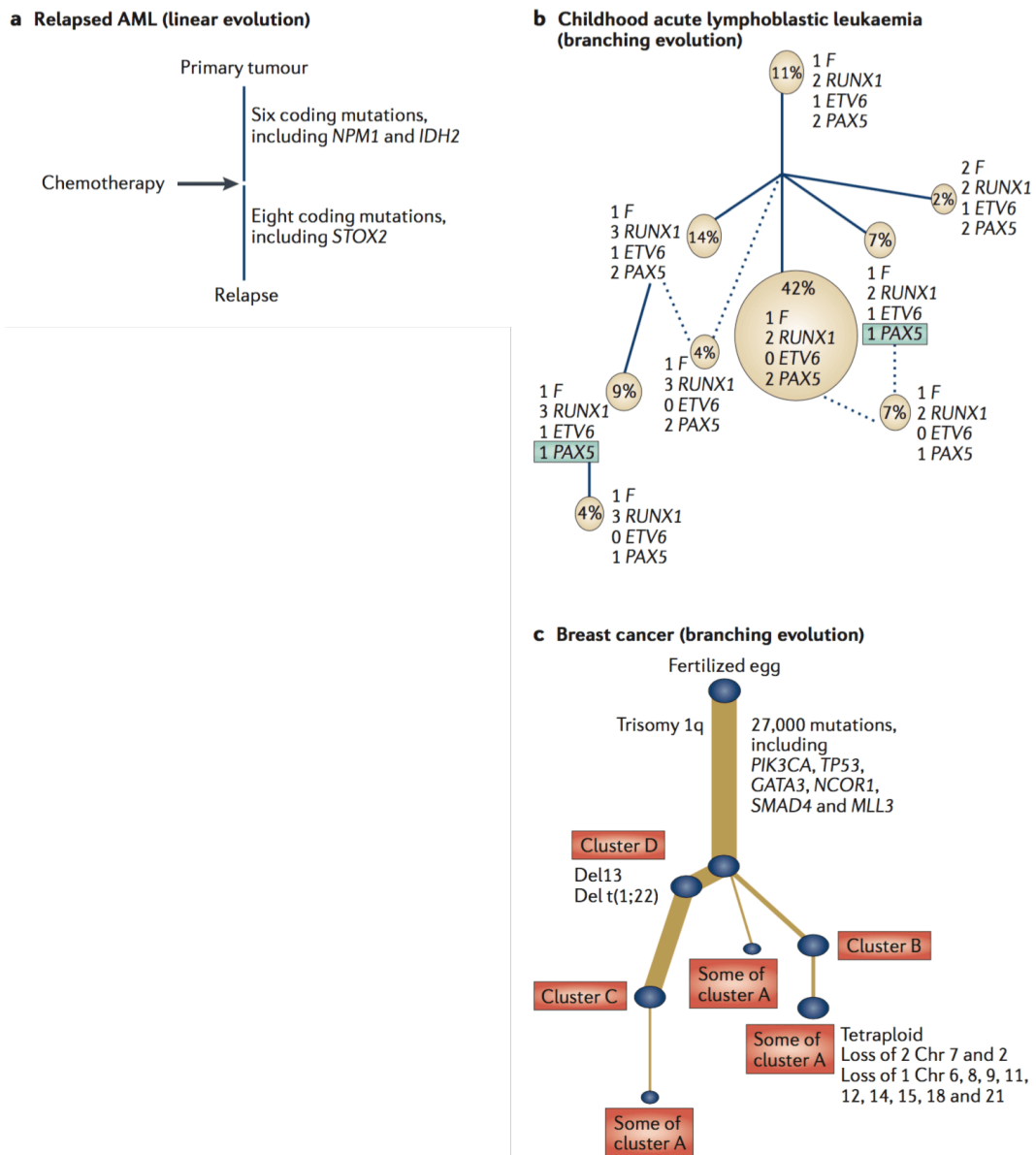


Abbildung 2 Genetische Stammbäume von Krebszellpopulationen Verzweigungspunkte stellen dabei jeweils einen MRCA (most recent common ancestor) dar. Sich von diesem Punkt aus abzweigende Zellpopulationen tragen jeweils alle Mutationen dieser MRCA Zelle plus zusätzliche neue Mutationen. Dabei kann es vorkommen, dass die Zellpopulation, aus der die MRCA Zelle stammt, zum Zeitpunkt der Analyse bereits vollständig von anderen Krebszellen verdrängt wurde. Der Grad der Detailierung und Verzweigung dieser Stammbäume hängt auch stark von den jeweils zur Verfügung stehenden Proben, Genotypisierungsmethoden und den verwendeten Analysealgorithmen ab. (Abbildung aus Yates & Campell 2012)

Dieser Artikel war vor allem deshalb so einflussreich, weil diese *hallmarks* es erlaubten, die grosse Komplexität der vielen verschiedenen Krebsarten in einen einheitlichen konzeptionellen Rahmen zu fassen.

Die von Hanahan und Weinberg identifizierten *hallmarks* (siehe auch Abbildung 3) sind:

- Unabhängige Eigenversorgung mit wachstumsstimulierenden Signalen (*sustained proliferative signaling*)

- Umgehung von wachstumshemmenden Signalwegen (*evading growth suppressors*)
- Resistenz gegen den programmierten Zelltod (Apoptose) (*resisting cell death*)
- Replikative Unsterblichkeit d.h. Vermeidung der Seneszenz und des Zelltodes durch extreme Telomer Fehlfunktion (*enabling replicative immortality*)

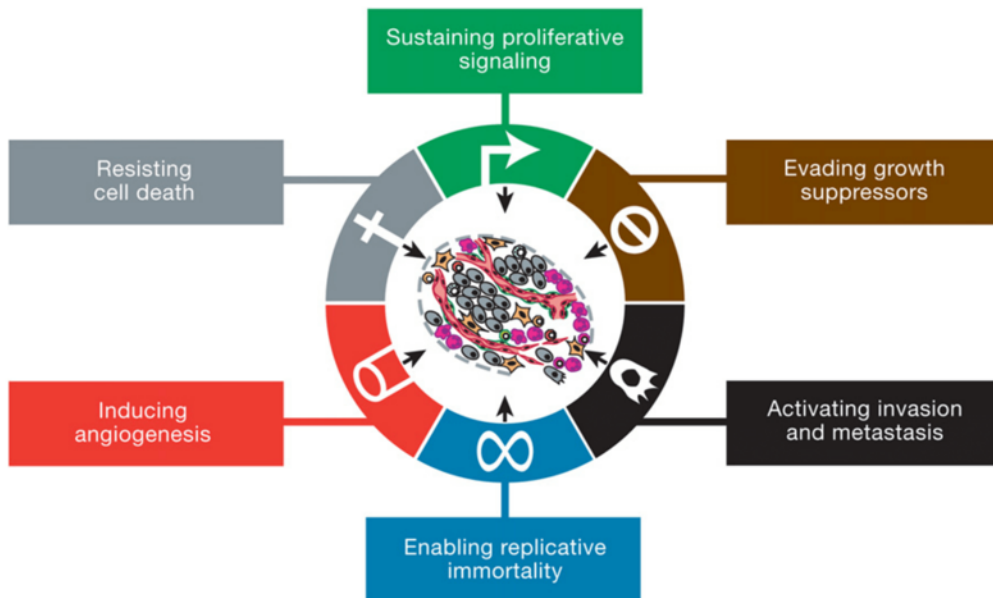


Abbildung 3 Die sechs, ursprünglich von Hanahan und Weinberg identifizierte Merkmale von Krebs (Hallmarks of Cancer) (Abbildung aus Hanahan & Weinberg, 2011)

- Versorgung der Krebszellen mit ausreichend Nährstoffen aus der Blutbahn durch die Bildung von neuen Blutgefäßen (*inducing angiogenesis*)
- Eindringen in andere Gewebe und Verteilung im Körper durch die Bildung von Metastasen (*invasion & metastasis*)
- Dem Tumor nützliche entzündliche Prozessen in dessen Umgebung (*tumor promoting inflammation*)
- Deregulation der zellulären Energieversorgung, z.B. Umstellung von aeroben auf anaeroben Metabolismus (*deregulating cellular energetics*)
- Vermeidung der Zerstörung durch das Immunsystem (*avoid immune destruction*)

Dank der Entwicklung von neuen Verfahren der Gen- und Proteinexpressionsanalysen hat sich das Verständnis der Krebsentstehung stetig erweitert. Im Jahr 2011 veröffentlichten Hanahan und Weinberg daher einen Nachfolgeartikel („*Hallmarks of cancer: the next generation*“) in dem sie vier weitere Merkmale von Krebs beschrieben:

- Spezifische Mutationen und Instabilität des Genoms (*genome instability and mutation*)

Nicht alle Krebsarten zeigen alle diese von Hanahan und Weinberg beschriebenen 10 Merkmale und die Reihenfolge mit der diese Merkmale erworben werden, ist nicht entscheidend. Wenn sich aber mehr und mehr dieser Merkmale in einer Zelle akkumulieren, entwickelt eine Zelle irgendwann die Fähigkeit, sich unkontrolliert und auf Kosten der umgebenden Gewebe zu wachsen und zu teilen.

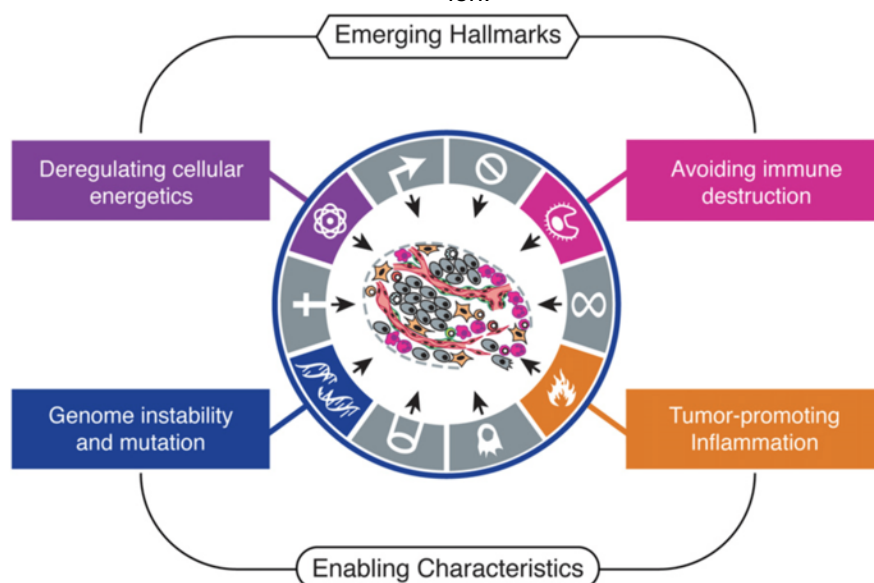


Abbildung 4 Zusätzliche Merkmale von Krebs, beschrieben von Hanahan und Weinberg in ihrem Nachfolgeartikel „*Hallmarks of cancer: the next generation*“

Das TCGA Projekt: Wie *Omics* Technologien unser Verständnis von Krebs verändert haben

Bereits in den 70er Jahren haben Forscher begonnen, die genetischen Grundlagen des Krebses zu untersuchen und an der Krebsentstehung beteiligte Gene zu identifizieren. Um die Entwicklung von Tumoren zu verfolgen haben Forscher dann damit begonnen, in diesen Tumoren genetische Veränderungen in häufig betroffenen Schlüsselgenen zu bestimmen.

Durch die neuen *next-generation* Sequenzierungsmethoden ist es nun seit einigen Jahren möglich, nicht nur einige wenige Gene in einem Tumor zu untersuchen, sondern man kann das gesamte Genom von diversen Tumoren bestimmen. Im Prinzip kann man so alle genetischen Veränderungen bestimmen, die mit einer bestimmten Krebsart assoziiert sind.

Das im Jahr 2005 gestartete TCGA („*the cancer genome atlas*“) Programm hat sich genau dieses Ziel gesetzt, nämlich die Bestimmung der gesamten Bandbreite der genetischen Veränderung in 20 unterschiedlichen Tumortypen. Dazu wurden innerhalb von 10 Jahren für jeden der 20 unterschiedlichen Tumortypen jeweils 500 Proben gesammelt. Für diese insgesamt 10'000 Proben wurde jeweils das Genom des Tumors und das Genom von gesunden Zellen desselben Spenders analysiert. Zusätzlich wurde die RNA- und Proteinexpression, so wie epigenetische Markierungen und die Anwesenheit von nicht kodierenden RNAs untersucht. Ausserdem wurden an den Proben histologische Untersuchungen durchgeführt. Die gesamten Daten und Resultate dieser Analysen sind im sogenannten *Cancer Genome Atlas*¹ gesammelt und sind öffentlich zugänglich.

Dieses Projekt, welches über ein Budget von insgesamt 100 Millionen Dollar verfügte, ist nun beendet. Neben einem wesentlich vertieften Verständnis der genetischen und zellulären Grundlagen der verschiedenen Krebstypen hat das Projekt auch viele technologische Entwicklungen vorangetrieben, die die Analyse von genomweiten Sequenz- und Expressionsdaten wesentlich erleichtert haben und deren verstärkte Anwendung in der Krebsbehandlung möglich gemacht haben.

Die zentrale Erkenntnis des Projekts aber ist, dass die genetische Vielfalt menschlicher Tumore noch wesentlich grösser ist, als man bisher angenommen hatte. Es gibt noch mehr unterschiedliche Krebsarten und diese Krebsarten sind genetisch noch diverser als bislang vermutet. Basierend auf den bisher gesammelten Daten kann man

nun abschätzen, dass man noch einmal die 10-fache Anzahl von Proben sammeln müsste, um die gesamte genetische Diversität von Krebszellen abzudecken.

Therapeutische Ansätze: Zielgerichtete Therapien vs. Chemotherapien

Die zentrale Herausforderung der medikamentösen Krebstherapie ist, dass die Krebszellen körpereigene Zellen sind. Die gesunden Zellen die es zu erhalten und die Krebszellen die es zu zerstören gilt, benutzen also dieselben Enzyme, Signaltransduktionswege etc. Bei der Entwicklung von Krebsmedikamenten kann man also nicht wie z.B. bei der Entwicklung von Antibiotika gezielt solche Enzyme und Rezeptoren targeten, die nur in den zu bekämpfenden Zellen existieren.

Klassische Chemotherapie

Ein grundlegendes Merkmal von Krebszellen ist aber, dass sie schneller wachsen und sich öfter teilen als die meisten gesunden Körperzellen. Hier setzt die klassische Chemotherapie an. Die in der klassischen Chemotherapie verwendeten Wirkstoffe richten sich vornehmlich gegen Zellen, die rasch wachsen, die also einen besonders aktiven Metabolismus haben und die sich besonders oft teilen. Neben Krebszellen gibt es aber auch viele gesunde Zellen die schnell wachsen und sich oft teilen. Dazu gehören z.B. Blutzellen, Haarfollikel und Zellen der Schleimhäute. Die Nebenwirkungen der klassischen Chemotherapie wie Immunschwäche, Anämie, Haarausfall, Durchfall, Übelkeit etc. gehen weitestgehend auf die Zerstörung dieser, sich schnell teilenden, gesunden Zellen zurück. Diese Nebenwirkungen sind eine starke gesundheitliche Belastung für die Patienten und begrenzen gleichzeitig die Dosis und damit die Wirksamkeit mit der diese Medikamente gegen die Krebszellen eingesetzt werden können.

Zielgerichtete Krebstherapien

Das immer besser werdende Verständnis der molekularen Mechanismen der Krebsentstehung hat zur Identifikation einer Vielzahl, teilweise subtiler, molekularer Unterschiede zwischen gesunden Zellen und Krebszellen geführt. Die sogenannten zielgerichteten Krebstherapien (engl. *targeted therapies*) nutzen diese Unterschiede aus, um ganz spezifisch bestimmte Krebszellen zu bekämpfen. Die Hoffnung dieser zielgerichteten Therapien ist, dass sie die Krebszellen effektiver bekämpfen und die belastenden Nebenwirkungen der klassischen Chemotherapie weitestgehend vermeiden.

¹ <https://tcga-data.nci.nih.gov/tcga/>

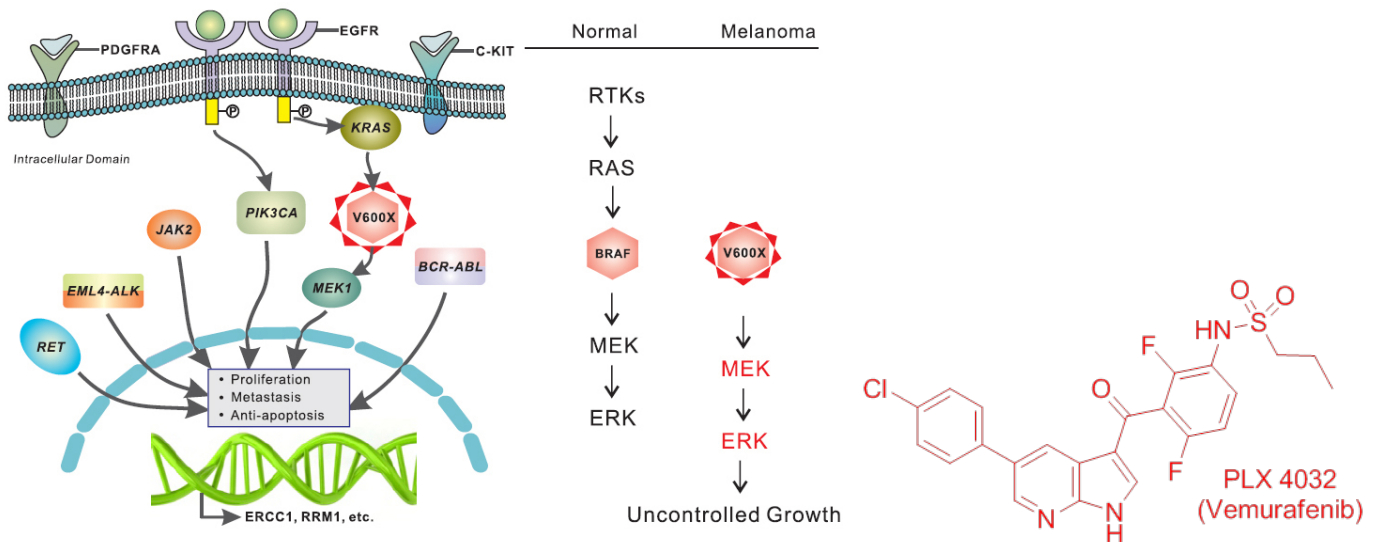


Abbildung 5 Der Ras-Signalweg ist einer der zentralen Kontrollmechanismen der Zellproliferation. Durch V600X Mutationen, darunter auch die V600E Mutation, wird die B-Raf Kinase konstitutiv aktiviert und begünstigt so ein unkontrolliertes Zellwachstum. PLX₄₀₃₂ blockiert spezifisch die V600E Form der B-Raf Kinase und verhindert dadurch in bestimmten Krebstypen das Zellwachstum.

Wie sie aber gelernt haben, unterscheiden sich unterschiedliche Krebstypen stark voneinander. Ein sinnvoller Einsatz von zielgerichteten Therapien setzt also eine exakte Bestimmung des vorliegenden Krebstyps voraus. Dazu sind umfangreiche Untersuchungen bis hin zur Bestimmung der gesamten Genomsequenz des Tumors notwendig.

PLX₄₀₃₂ (Vemurafenib): Ein Fallbeispiel für eine zielgerichtete Krebstherapie

Ein Beispiel für eine solche zielgerichtete Therapie ist das Medikament PLX₄₀₃₂ (auch unter dem Namen Vemurafenib bekannt) das seit 2011 in der Behandlung von malignen Melanomen eingesetzt wird.

PLX₄₀₃₂ wirkt als selektiver Inhibitor des Onkogens B-Raf. B-Raf kodiert eine Ser/Thr Kinase, die den Zellzyklus und das Zellwachstum reguliert. In sehr vielen Tumoren, insbesondere in Melanomen, werden V600E Mutationen in B-Raf beobachtet. Mit anderen Worten die Mutationen führen dazu, dass der Valin Rest der Aminosäure 600 des B-Raf Proteins durch ein Glutamat ersetzt wird. Diese V600E Form von B-Raf ist konstitutiv aktiv und trägt so zu einem beschleunigten Zellwachstum bei.

PLX₄₀₃₂ wurde entwickelt um spezifisch an die V600E Form von B-Raf zu binden und diese zu inhibieren, die Funktion der wild-typ Form von B-Raf aber nicht zu beeinträchtigen. Gesunde Zellen werden also durch PLX₄₀₃₂ nicht geschädigt. PLX₄₀₃₂ wird inzwischen sehr erfolgreich in der Behandlung von Melanomen verwendet und stellt einen wirklichen Durchbruch in der Therapie dieser Krebsart dar.

Leider liess sich dieser Erfolg aber nicht auf andere Krebstypen übertragen - selbst wenn in diesen Krebstypen die exakt gleichen B-Raf V600E Mutationen vorlagen. Bei der Behandlung von Darmkrebsvarianten in denen auch die V600E Mutation vorlag, war PLX₄₀₃₂ z.B. weitestgehend ineffektiv.

Der Grund dafür könnte zum einen sein, dass in diesen Darmkrebsvarianten die B-Raf Mutation zwar vorliegt, aber nicht essentiell für das krankhafte Wachstum dieser Krebszellen ist. Zum anderen ist es möglich, dass der Wirkstoff PLX₄₀₃₂ aus irgendwelchen Gründen nicht zu den Zellen der Darmtumore gelangt.

Die Fortschritte der zielgerichteten Krebstherapien sind punktuell und mit grossem Aufwand verbunden

Die Erfahrungen mit PLX₄₀₃₂ sind kein Einzelfall. Erbitux ist z.B. ein als Medikament eingesetzter monoklonaler Antikörper, der den EGFR (epidermal growth factor receptor) blockiert (siehe Abbildung 5). Erbitux ist in Patienten mit EGFR-exprimierenden Kolorektalkarzinomen sehr effektiv, aber nur in solchen die keine Mutation im K-Ras Gen besitzen. Bei vergleichbaren Tumoren die in der Lunge auftreten ist Erbitux hingegen nicht aktiv, selbst wenn diese Tumore keine K-Ras Mutation aufweisen.

Die Erfahrungen mit PLX₄₀₃₂, Erbitux und vielen weiteren zielgerichteten Krebstherapien zeigen, dass man selbst kleinste molekulare Unterschiede zwischen gesunden Zellen und Krebszellen ausnutzen kann, um diese Krebszellen zu bekämpfen. Sie zeigen aber auch, dass unterschiedliche Krebstypen ganz spezifisch, auf sie zugeschnittene Therapien benötigen. Erfolge gegen einen

Krebstyp lassen sich nur selten auf andere Krebstypen übertragen, selbst wenn beide Krebstypen gemeinsame molekulare Merkmale aufweisen. Auch sind selbst zielgerichtete Krebstherapien nicht völlig frei von Nebenwirkungen und müssen für maximalen therapeutischen Erfolg oft von klassischen Chemotherapien begleitet werden.

Die Entwicklung von personalisierten und tumorspezifischen Krebstherapien macht also zwar kontinuierlich Fortschritte, ist aber weiterhin eine grosse Herausforderung für die Medizin und die Biowissenschaften und ist vor allen Dingen sehr zeit- und kostenaufwendig.

Vorteile und Herausforderungen der personalisierten Krebstherapie

Wer das Genom seines Tumors kennt, kann diesen gezielt und erfolgreich behandeln. Wie nah sind wir dieser Vision einer personalisierten Krebstherapie?

Wie Sie in den vorherigen Abschnitten gesehen haben, unterscheiden sich Tumore nicht nur zwischen unterschiedlichen Krebsarten, sondern auch bei gleicher Krebsart von Patient zu Patient und sogar innerhalb eines Patienten können sich Tumore (z.B. Primärtumor und Metastasen) deutlich voneinander unterscheiden.

Wie Sie auch gesehen haben, sind gezielte Krebstherapien oft nur gegen Tumore mit ganz bestimmten Kombinationen von Eigenschaften erfolgreich.

Deshalb führt man bei vielen Krebsarten vor der Auswahl einer geeigneten Therapie ausgiebige Analysen zur Bestimmung der genauen Krebsart durch. Diese Analysen beinhalten die Sequenzierung des Genoms gesunder Zellen, sowie der Tumorzellen als auch die Analyse der RNA- und Proteinexpressionsprofile und der metabolischen Profile. Basierend auf diesen Informationen kann man dann in Datenbanken nach Tumoren suchen, die ähnliche molekulare Eigenschaften haben, um so festzustellen, welche Therapien gegen solche Tumore erfolgreich waren.

Um diese Zusammenhänge zwischen Tumoreigenschaften, Behandlungsmethode und Therapieerfolg mit statistischer Sicherheit feststellen zu können, müsste man sehr ausgiebige klinische Studien durchführen, in denen man alle Tumore gegen alle möglichen Medikamente getestet würden. Solche Tests wären nicht nur sehr zeitaufwendig und teuer, auch könnte man sie den Krebspatienten wohl kaum zumuten.

Für die personalisierte Krebstherapie ist daher ein anderer Ansatz populär geworden. Man entnimmt eine Probe des Tumors und eine Probe gesunden Gewebes des Patienten und züchtet aus diesen Proben Zell- bzw. Organoidkulturen. Man testet dann die Wirkung der mehreren hundert, für die Krebstherapie zur Verfügung stehenden,

Medikamenten an diesen Kulturen *in vitro*. Die in diesen Tests erfolgreichen Medikamente werden dann am Patienten eingesetzt.

Dieses Konzept wurde vor allem in der Folge von zwei Grossstudien als die Zukunft der personalisierten Krebstherapie gefeiert. Sowohl im „*cancer genome project*“ als auch im „*cancer cell line Encyclopedia*“ Project wurden mehrere hundert Zelllinien unterschiedlicher Tumore mit einigen Dutzend Krebsmedikamenten getestet. Die Resultate dieser Tests schienen zu bestätigen, wie spezifisch die Effizienz der Medikamente für bestimmte Krebsarten ist.

Ein zweiter kritischer Blick auf die Daten der zwei Studien zeigte aber, dass diese, auf *in vitro* Screens der Krebskulturen basierende, Selektion der optimalen Medikamente noch erhebliche Probleme aufweist.

Zwischen beiden Studien gab es eine gewisse Überlappung, sowohl zwischen den getesteten Medikamenten als auch zwischen den getesteten Zelllinien. Es war also möglich die Übereinstimmung der Resultate dieser beiden Studien und somit die Zuverlässigkeit der Studien zu testen.

Leider stellte sich bei diesem Vergleich heraus, dass die Resultate der Studien grosse Unterschiede zueinander aufwiesen.

Die zentrale Fehlerquelle schien dabei die Bestimmung der Medikamentendosis zu sein, bei der ein inhibitorischer Effekt auf die Krebszellen zu beobachten war.

Interessanterweise waren sowohl die Genomsequenzen als auch die Genexpressionsdaten zwischen den beiden Studien sehr konsistent. Dieses Resultat war überraschend, weil diese beiden Datentypen noch vor einigen Jahren im Ruf standen, nur schwer von einer Studie auf die nächste übertragbar zu sein. Aber anscheinend haben die, aus diesen ersten Enttäuschungen entstandenen Bemühungen, die Qualitätsstandards und Reproduzierbarkeit dieser Daten zu erhöhen, Früchte getragen. Aber Projekte in denen grosse Datensätze aus mehreren Technologien kombiniert werden, können immer nur so erfolgreich sein, wie das schwächste Glied in dieser Datenkette.

Die zuverlässige Umsetzung der konzeptionell brillanten, personalisierten Krebstherapie wird die Forscher und Ärzte wohl noch für einige Jahre beschäftigen.