

**Interview mit Prof. Otmar D. Wiestler,
Vorstandsvorsitzender des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg**

Herr Professor Wiestler, was ist personalisierte Medizin?

Otmar Wiestler: Ärzte wissen seit langem, dass Krankheiten bei Patienten individuell sehr unterschiedlich verlaufen können und deshalb eigentlich auch individuell behandelt werden müssen. Lange haben wir Krankheitsprozesse nicht ausreichend verstanden, um diese Herausforderungen anzugehen. Mittlerweile ist die Forschung aber so weit, dass sie in der Tat Gründe findet für diese individuell sehr unterschiedlichen Verläufe bei derselben Krankheit. Und damit wird es möglich, maßgeschneiderte Behandlungsverfahren zu entwickeln und den Traum der Medizin, der seit Jahrhunderten besteht, wirklich umzusetzen: Für jeden Patienten genau die Behandlung anzubieten, die er und nur er auch braucht.

Warum ist dies speziell in der Krebsmedizin wichtig?

In der Krebsmedizin ist es deshalb wichtig, weil wir bei der Krankheit Krebs besonders viele Unterschiede im individuellen Verlauf der Krankheit feststellen. Es gibt ja über 200 verschiedene Krebstypen beim Menschen, da praktisch alle Gewebe und Organe betroffen sein können. Durch die Fortschritte der Krebsforschung der letzten Jahrzehnte haben wir zusätzlich gelernt, dass auch ein und dieselbe Krebserkrankung oft unterschiedliche biologische Grundlagen hat, bei zwei unterschiedlichen Patienten. Und sie können sich anhand der Zahlen alleine vorstellen, dass Personalisierung auf diesem Gebiet ganz besonders wichtig ist.

Welche Rolle spielt die personalisierte Krebsmedizin schon heute?

Die Krebsmedizin ist die Sparte der Medizin, die am weitesten fortgeschritten ist in der Umsetzung dieses Gedankens, einer maßgeschneiderten, personalisierten Diagnostik und Behandlung. Der Grund dafür ist, dass wir durch die Krebsforschung in den letzten Jahrzehnten enorm viel gelernt haben über die individuellen Unterschiede in den Entstehungswegen derselben Krebserkrankung bei zwei unterschiedlichen Patienten. Ein zweiter wichtiger Grund ist der, dass es der Krebsforschung wie kaum einem anderen Forschungsgebiet gelungen ist, durch Erkenntnisse der Grundlagenforschung völlig neue, zielgerichtet ansetzende Behandlungsverfahren zu entwickeln. Damit kann man die vertiefte Diagnostik von Krebs durch modernste Methoden mit der möglichen Anwendung speziell wirksamer Medikamente verknüpfen. Und es ist tatsächlich in zunehmendem Maße möglich, bei einzelnen Krebspatienten solche Medikamente einzusetzen, nachdem im Gewebe dieses Patienten die vom Medikament erreichte Veränderung nachgewiesen wurde. Beispiele sind das Medikament Herceptin, ein Antikörper, der bei jeder vierten Frau mit Brustkrebs wirksam ist. Dieser Antikörper bindet an ein Eiweißmolekül auf der Oberfläche der Krebszellen. Dieses Eiweißmolekül ist in betroffenen Fällen mit dafür verantwortlich, dass die Zellen wuchern. Wenn man es besetzt mit einem Antikörper, wird dieses Signal abgestellt, und die Zellen hören auf zu wachsen. Wir haben allerdings auch gelernt, dass dieses Eiweiß nur bei jeder vierten Frau mit Brustkrebs verändert ist. Damit ist das Medikament nur bei den Frauen sinnvoll einsetzbar, die diese Veränderung zeigen. Und es ist tatsächlich heute schon so, dass das Medikament nur verschrieben werden darf, wenn man zuvor nachgewiesen hat, dass die Veränderung vorhanden ist. Wir erleben in den letzten Jahren eine Phase, in der eine enorme Zahl weiterer gezielt wirksamer Krebsmedikamente entwickelt wird. Auch bei diesen Medikamenten ist es zunehmend so, dass man durch einen diagnostischen Test am Krebsgewebe des Patienten im Vorfeld bestimmen kann, wird es wirken oder nicht. Damit ist

die Krebsmedizin in der Tat schon in der Ära angelangt, wo sie maßgeschneidert behandelt und zunehmend zu einer individualisierten Medizin wird.

Was unternimmt das Deutsche Krebsforschungszentrum in Sachen Personalisierte Medizin?

Um personalisierte Medizin letztlich umzusetzen, muss man zwei Felder kombinieren. Zum einen muss man die Krebserkrankung eines Patienten sehr viel umfangreicher charakterisieren und untersuchen. Da unternimmt das Deutsche Krebsforschungszentrum sehr viel: Wir haben unter anderem damit begonnen, bei einer zunehmenden Zahl von Krebspatienten, die im Heidelberger NCT behandelt werden, das komplette Erbgut der Krebszellen zu lesen. Es werden alle 30.000 Gene analysiert, um eine wirklich umfassende Übersicht zu bekommen, welche Veränderungen im Erbgut bei diesen speziellen Patienten an der Entstehung der Krankheit beteiligt sind. Damit haben wir eine Handhabe, um zu fragen: Gibt es bei den bereits verfügbaren oder gerade in der Entwicklung befindlichen Medikamenten solche, die genau diese Veränderungen angehen, die wir bei dem Patienten gefunden haben? Wir möchten diese beiden Gebiete ganz konsequent zusammen bringen: Krebsgenomuntersuchungen bei jedem Patienten und dann maßgeschneiderte Therapie, wann immer sie verfügbar ist. Weiterhin versuchen wir uns auch an der Entwicklung von Medikamenten zu beteiligen, die maßgeschneiderte Therapien erlauben und die möglich werden aufgrund von Forschungsergebnissen am DKFZ. Auch da gibt es eine zunehmende Zahl von, wie ich finde, sehr eindrücklichen Beispielen. Und wenn man diese beiden Felder gemeinsam betrachtet, Entwicklung neuer zielgerichteter Behandlungsmöglichkeiten und umfassende Charakterisierung des Tumorgewebes bis zur Sequenzierung des gesamten Erbgutes, dann sind das DKFZ, das NCT und das Universitätsklinikum Heidelberg in einer idealen Position, um zu Pionieren der individualisierten Krebsmedizin zu werden.

Welche Rolle spielt hierbei HIPO, das Heidelberger Institut für personalisierte Onkologie?

Wenn man diesen Plan ernst nimmt, einer zunehmenden Zahl von Krebspatienten im NCT eine individualisierte Behandlung anzubieten, muss man ein relativ umfangreiches Arsenal an diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen aufbauen. Genau das ist das Ziel von HIPO. HIPO verfolgt zum Beispiel den Plan, bis zum Jahr 2015 bei jedem der etwa 10.000 Krebspatienten, die wir jährlich neu in Heidelberg behandeln, eine komplette Erbgutanalyse anzubieten. Dafür müssen wir enorme Ressourcen zur Verfügung stellen, zunächst in der Genomsequenzierung. Wir haben das größte Genom-Sequenzierzentrum in Deutschland dafür aufgebaut. Weiterhin sind enorme Ressourcen für die bioinformatische Analyse der Untersuchungsergebnisse erforderlich. Das menschliche Erbgut hat mehrere Milliarden Basenpaare, die alle in diese Analyse mit einbezogen werden müssen, bei jedem einzelnen Patienten. Schließlich müssen wir diese Hochdurchsatzuntersuchungen mit klinischer Expertise verknüpfen. Dementsprechend ist der dritte wichtige Baustein von HIPO die translationale Onkologie im NCT. Wir haben die drei Bausteine Genomsequenzierung, Bioinformatik und moderne Onkologie in HIPO zusammengebracht, um diesen Prozess der Individualisierung zu beschleunigen.

Was sagen Sie voraus? Welche Rolle wird die personalisierte Medizin in fünf oder in zehn Jahren in der Krebsbehandlung spielen?

Meine Voraussage ist, dass mit der zunehmenden Zahl von neuen gezielt wirksamen Medikamenten und dem zunehmenden Einsatz molekularer Untersuchungen des Krebsgewebes betroffener Patienten, wir in den nächsten 10-20 Jahren bei jedem Patienten solche Analysen und spezifisch wirksame Behandlungsmöglichkeiten einsetzen werden. Das wird ein wichtiger Schritt sein. Ein zweiter wichtiger Schritt wird sein, dass wir zunehmend auch darüber nachdenken, welche Kombination unterschiedlicher Behandlungsverfahren für einen betroffenen Patienten sinnvoll ist. Denn es ist unrealistisch zu glauben, man könne mit

einem einzelnen neuen maßgeschneiderten Medikament einen Patienten heilen. Was dagegen langfristigen Erfolg verspricht, wird eine maßgeschneiderte Kombination von Behandlungsverfahren für jeden Patienten sein. Das schließt neue maßgeschneidert wirkende Medikamente ein, ebenso wie herkömmliche Medikamente wie zum Beispiel Zytostatika. Weitere Komponenten werden die Immuntherapie sein, innovative Verfahren der Strahlentherapie sowie chirurgische Ansätze. Die Kunst wird darin bestehen für den einzelnen Patienten herauszufinden welche Kombination bei ihm wirkt. Wenn wir dieses Prinzip sinnvoll einsetzen, sollte es möglich werden, viele Krebserkrankungen, die heute noch kaum erfolgreich behandelbar sind, über lange Zeit zu kontrollieren, auch wenn wir sie vielleicht nicht heilen können.

Was ist mit Früherkennung und Prävention, wird auch hier der "personalisierte" Ansatz eine Rolle spielen?

Ja, da bin ich mir sicher. Es ist ja auch im Jahr 2013 noch so, dass etwa jeder zweite Krebspatient und jede zweite Krebspatientin erst auf die Krankheit aufmerksam wird, wenn sie leider schon weit fortgeschritten und damit schwer behandelbar ist. Das Problem können wir nur angehen, indem wir viel systematischer fragen: Wer von uns trägt ein erhöhtes Risiko, eine Krebserkrankung zu entwickeln? Wie können wir Möglichkeiten der Früherkennung effizienter und breiter einsetzen, als wir das bisher tun? Und wie können neue Strategien aussehen, die Entwicklung der Krankheit durch Präventionsmaßnahmen zu unterbinden? Das ist beispielhaft gelungen im Fall der HPV-Vakzine, die von Harald zu Hausen im DKFZ so großartig mitentwickelt worden ist. Aber wir benötigen weitere solche Ansätze. Auch hier muss das Individuum im Mittelpunkt stehen, denn eine spannende Frage wird sein, wer trägt ein besonderes Risiko, bestimmte Krebserkrankungen zu entwickeln? Und wenn wir das wissen, können wir sehr viel gezielter und individueller Instrumente der Früherkennung und auch der Prävention einsetzen.

Werden von diesen neuen Erkenntnissen nur speziell Patienten in Heidelberg profitieren? Oder wird die personalisierte Medizin in ganz Deutschland zugänglich sein?

Das ist kein Heidelberger Spezifikum. Manche dieser Medikamente, das Herceptin zum Beispiel, werden ja bereits breit eingesetzt in wahrscheinlich allen Kliniken, die Brustkrebspatientinnen behandeln. Ich glaube, die Aufgabe von Heidelberg mit dem DKFZ, dem NCT und dem Universitätsklinikum besteht darin, Entwicklungsarbeit zu leisten. Und was immer wir etablieren, muss in eine breitere Anwendung ausgerollt werden. Ein spezieller Aspekt im Hinblick auf diese Frage ist das Deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung. In dieser langfristigen bundesweiten Kooperation können wir Außenstellen aufbauen, mit universitären Partnern in Berlin, in München, in Frankfurt, in Freiburg, in Tübingen, in Dresden und in Essen. Das Konsortium erlaubt den Partnern zum einen Zugang zu all den Untersuchungsmöglichkeiten in Heidelberg, einschließlich der Genomsequenzierung. Uns bietet es die fantastische Möglichkeit, die Patientenbasis zu verbreitern und die besondere Expertise an den Partnerstandorten miteinzubeziehen. Eine große Herausforderung der individualisierten Krebsmedizin besteht darin, dass wir durch die vertiefte Untersuchung der Erkrankung bei einzelnen Patienten neue Untergruppen von Patienten schaffen, die immer kleiner werden und für die wir immer größere Ausgangszahlen benötigen. Da ist die Zusammenarbeit im Deutschen Konsortium eine ideale Plattform, um unsere ehrgeizigen Ziele gemeinsam zu erreichen.

Das Interview führte Dr. Stefanie Seltmann, Leiterin Presse- und Öffentlichkeitsarbeit, Deutsches Krebsforschungszentrum