

5 cm

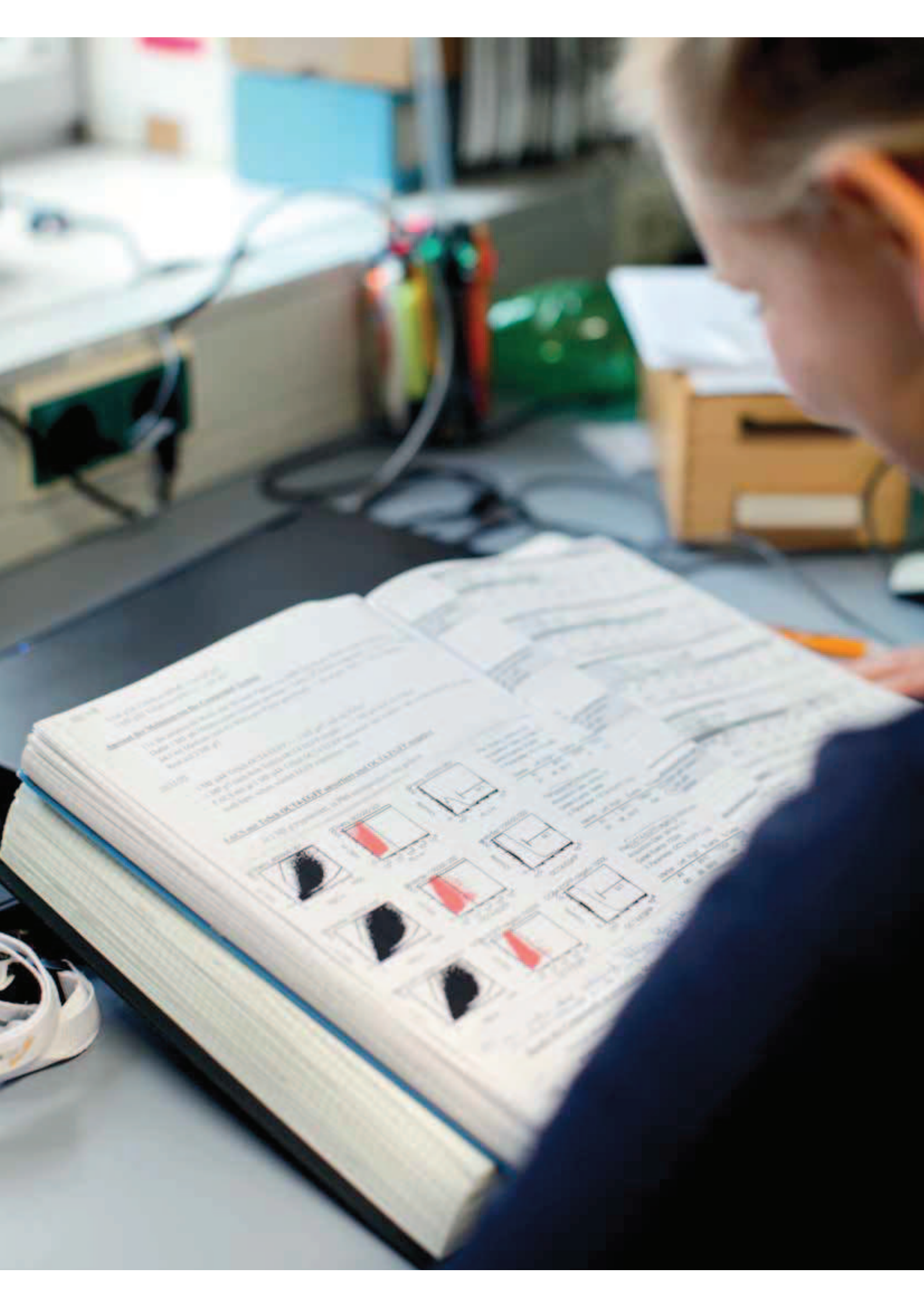
Vom Genmuster zur gezielten Krebstherapie

From a genetic pattern to a targeted cancer therapy

Das Charité Comprehensive Cancer Center (CCCC) vereint medizinische Diagnostik, die Behandlung von Krebspatienten und Tumorforschung unter einem Dach

The Charité Comprehensive Cancer Centre (CCCC) brings together the medical diagnosis, the treatment of cancer patients – and cancer research, all under the same roof

Text: Ute Friederike Wegner



Anmeldung

steht in großen Buchstaben über der Glasfront. In dem pastellfarbenen, lichtdurchfluteten Warteraum sitzen zahlreiche Menschen. Sie warten auf einen Termin im Charité Comprehensive Cancer Center (CCCC) in der Berliner Invalidenstraße. »Unser Expertenteam ist auf alle Aspekte der Krebserkrankung spezialisiert«, sagt Prof. Peter M. Schlag, Direktor des Tumorzentrums der Charité – Universitätsmedizin Berlin. »Patienten, die von vornherein von Spezialisten verschiedener Disziplinen beraten und behandelt werden, haben deutlich bessere Therapieerfolge.«

Der Name des Zentrums macht das Anliegen deutlich: Das englische Wort »comprehensive« heißt auf Deutsch so viel wie umfassend. So vereint das Zentrum unter seinem Dach sowohl medizinische Diagnostik und Behandlung von Krebspatienten als auch Tumorforschung, deren Ergebnisse schnell dem Patienten zugute kommen sollen.

Die Experten haben dabei nicht allein die körperliche Erkrankung und ihre Symptome im Blick, sondern den gesamten Menschen. Sie informieren über weitere Unterstützungen oder sozialrechtliche Hilfen, die angeboten werden. Onkologisch geschulte Psychologen beraten die Krebserkrankten; mit Vertretern von Selbsthilfegruppen können sie sich mit anderen Betroffenen über ihre Situation austauschen und zusätzlichen Rat finden. Eine Ernährungsberatung und eine Sprechstunde zu Verfahren, die ergänzend zur Standardbehandlung angewandt werden können, wie zum Beispiel Naturheilkunde oder bestimmte sportliche Aktivitäten, runden das weit gefächerte Angebot des Tumorzentrums ab. »Krebs ist eine sehr komplexe Erkrankung, bei der das Zusammenspiel zahlreicher Facetten berücksichtigt werden muss«, erklärt Prof. Schlag, der vor gut drei Jahren das CCCC ins Leben gerufen hat. »Wir wollen uns nach Möglichkeit dem Patienten sehr individuell widmen, das ist auch ein besonderer Ansporn für unsere tägliche Arbeit.«

Denn die Erkrankung selbst ist in Ausprägung und Verlauf von Mensch zu Mensch sehr unterschiedlich. Dies stellt Krebsforscher weltweit vor eine große Herausforderung. Todesursache sind bei dem größten Teil der Tumorerkrankungen Metasta-

»Wir wollen uns nach Möglichkeit dem Patienten sehr individuell widmen, das ist auch ein besonderer Ansporn für unsere tägliche Arbeit«

»As far as possible we want to devote ourselves very individually to patients; this also gives us a real incentive in our daily work«

sen, so genannte Tochtergeschwülste, die sich im Laufe der Erkrankung bilden können. Sie entstehen dadurch, dass sich einzelne Krebszellen aus dem Tumor lösen, über die Lympheflüssigkeit oder das Blut an andere Stellen im Körper wandern, sich dort ansiedeln und vermehren. »Wir wissen aber noch nicht exakt, warum manche Patienten Metastasen entwickeln und andere nicht«, sagt der Berliner Experte, der sich schon sehr früh in seiner Laufbahn auf die chirurgisch kombinierte Krebstherapie spezialisiert hat. Zwar gilt das Risiko als höher, dass Krebszellen in andere Organe streuen, wenn Tumore in einem fortgeschrittenen Stadium, das heißt meistens größer sind, und bereits Metastasen in den Lymphknoten gebildet haben, doch verallgemeinern kann man das nicht. Außerdem gibt es Tumore wie zum Beispiel im Magen-Darm, in der Lunge und der Brust, die häufiger metastasieren, andere wie der weiße Hautkrebs, bilden wesentlich seltener Tochtergeschwülste. Doch auch das kann individuell sehr verschieden sein.

Zwei neue Moleküle haben die Krebsforscher des Charité Comprehensive Cancer Centers in Zusammenarbeit mit dem Max-Delbrück-Centrum am Campus Buch identifiziert, die beim Dickdarmkrebs mit verantwortlich sind, dass sich bösartige Zellen aus dem Gewebeverband lösen und in den Körper streuen. Sie heißen »MACC1« und »S100A4«. Hinter den futuristisch anmutenden Namen verbergen sich zwei Gene, so nennt man die Erbanlagen, die Träger der Erbinformationen sind. Sie enthalten eine Abfolge von vier Basen, chemischen »Buchstaben«, in denen in »Codewörtern« die Baupläne für Eiweiße verschlüsselt sind. Das gesamte Erbgut kodiert Tausende dieser Eiweiße im Körper. Gene und Eiweiße setzen Prozesse in Gang,

die wiederum andere Gene an- oder ausschalten. Diese sorgen unter anderem dafür, dass bösartige Zellen aus dem Gewebeverband ausbrechen können. Doch damit allein ist das Rätsel noch nicht gelöst. »Tausende von Krebszellen gelangen in den Blutstrom, aber nur wenige schaffen es, anzuwachsen«, erklärt Prof. Schlag. »Es reicht, wenn es von einer Million nur eine einzige schafft.« Was befähigt diese eine gefährliche Zelle, aus der Blutbahn ins Gewebe zu gelangen und dort zu gedeihen? Wie überlistet sie die Killerzellen, die »Polizeizellen« des Immunsystems, dass sie auf ihrem Weg dorthin unerkant bleibt? Eines wissen die Krebsforscher bereits: Die tückischen Zellen besitzen bestimmte Moleküle auf ihrer Oberfläche, die wie Schlüssel in bestimmte Schlösser anderer Zellen passen.

Damit können sie in Geweben andocken und beginnen, sich zu vermehren.

Die Kernfrage bleibt: Warum wird aus einer Zelle überhaupt eine Krebszelle? Diesem Geheimnis wollen die Berliner Krebsforscher in einem derzeit weltweit einmaligen Forschungsvorhaben auf die Spur kommen. »Krebs entsteht dadurch, dass eine Zelle sich oft über Jahrzehnte genetisch erheblich verändert«, betont Prof. Schlag. Fehlgesteuerte Gene lassen die Zellen dann unkontrolliert wachsen und sich auch aus dem Gewebeverband lösen und streuen. Anarchie der Krebszellen. »Daran ist nicht nur ein fehlreguliertes Gen, sondern je nach Tumorart und Stadium sind viele verschiedene Gene beteiligt«, betont der Spezialist. Um den molekularen Urhebern auf die Schliche zu kommen, nehmen aktuell Wissenschaftler des Charité Comprehensive Cancer Center gemeinsam mit Kollegen des Max-Planck-Institutes für Molekulare Genetik in Berlin-Dahlem und der Harvard Medical School in Boston das gesamte Erbgut von zwanzig Tumoren ausgewählter Patienten, die im

Nach Abschluss seines Studiums der Humanmedizin an der Universität Düsseldorf (1973), promovierte Peter M. Schlag dort am Biochemischen Institut. Während seiner chirurgischen und akademischen Ausbildung an der Universität Ulm (1974 – 1982) verbrachte er auch verschiedene Forschungsaufenthalte in den USA (Memorial Sloan Kettering Cancer Institute, National Cancer Institute in Bethesda, M.D. Anderson Hospital and Tumor Center in Houston). 1982 wurde er zum Professor und Leiter der Sektion für Chirurgische Onkologie an der Chirurgischen Universitätsklinik in Heidelberg berufen.

1992 erfolgte der Ruf auf den Lehrstuhl für Chirurgische Onkologie nach Berlin. Hiermit verbunden war die Leitung der Chirurgischen Abteilung in der Robert-Rössle-Klinik für Onkologie sowie die Funktion eines Forschungsgruppenleiters am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in Berlin Buch. Von 2001 bis 2008 war Schlag Ärztlicher Leiter der Robert-Rössle-Klinik bis er die Funktion des Gründungsdirektors des Charité Comprehensive Cancer Center übernahm.

Er ist seit vielen Jahren Mitglied renommierter nationaler und internationaler onkologischer Gesellschaften und Gremien sowie Editorial Board Mitglied hochrangiger, wissenschaftlicher Zeitschriften und Träger von mehreren wissenschaftlichen Preisen und Auszeichnungen (Deutscher Krebspreis, 1999, Wilhelm-Warner-Preis, 2003).

After completing his study of medicine at the University of Düsseldorf in 1973, Peter M. Schlag was awarded his PhD there at the Biochemistry Institute. During his surgical and academic education at the University of Ulm (1974-1982) he also engaged in research at several locations in the USA (Memorial Sloan Kettering Cancer Institute, National Cancer Institute in Bethesda, M.D. Anderson Hospital and Tumor Center in Houston). In 1982 he was appointed Professor and Head of the Department of Surgical Oncology at the University Surgical Hospital in Heidelberg.

In 1992 he was appointed Professor of Surgical Oncology in Berlin. This post also involved being head of the Surgical Department at the Robert Rössle Clinic of Oncology, and Research Group Leader at the Max Delbrück Centre for Molecular Medicine in Berlin-Buch. From 2001 to 2008 Prof. Schlag was Medical Director of the Robert Rössle Clinic before becoming the Founding Director of the Charité Comprehensive Cancer Centre.

For many years he has been a member of several renowned national and international oncological societies and bodies and an editorial board member of high-level scientific journals. He has been awarded several scientific prizes and distinctions (German Cancer Award in 1999, William Warner Prize in 2003).

Tel 030 · 450564-622

CCCC behandelt werden, unter die Lupe. »Wir können diese sehr umfassende genetische Analyse zur Identifikation der individuell fehlregulierten genetischen Netzwerke und Schaltstellen zur Erstellung eines personalisierten Therapieplans unter zu Hilfe-nahme mathematischer Modellrechnungen verwenden«, sagt der Direktor des Zentrums.

In dieser vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Studie »TREAT20« untersuchen die Experten, wie bereits zugelassene Medikamente am Erfolg versprechendsten kombiniert werden können. »Besonders wichtig ist aber auch, dass damit neue Informationen gewonnen werden, wie neue Substanzen ausgerichtet sein müssen, um in die genetische Fehlsteuerung noch gezielter eingreifen zu können«, erklärt Prof. Schlag. So wird das Projekt beitragen, ganz neue therapeutische Ansätze zu entwickeln. Das Ziel: Jeder Krebspatient soll eines Tages maßgeschneidert behandelbar werden, je nach Genmuster des Tumors. Die Zukunft der modernen Krebstherapie hat am CCCC schon begonnen.



→ english

»Registration« is written in large letters on the glass window. Many people are sitting in the pastel-painted, well-lit waiting room – waiting for an appointment at the Charité Comprehensive Cancer Centre (CCCC) on Berlin's Invalidenstrasse. »Our team of experts specialize in all aspects of cancer,« says Prof. Peter M. Schlag, Director of the Tumour Centre at Charité-Universitätsmedizin Berlin. »A therapy is much more likely to be successful in patients who are advised and treated from the outset by specialists in various disciplines.«

The Centre's name reveals its main focus, especially the word »comprehensive«. The Centre brings together both the medical di-

agnosis and treatment of cancer patients – and cancer research, all under the same roof; the aim is to ensure that the patient can benefit quickly from the results of this research.

The experts not only look at the physical illness and its symptoms, they consider the entire person and provide information on all further forms of support and legal assistance that are available. Psychologists trained in oncology advise the cancer sufferers, and together with representatives of support groups they can exchange information about their situation with other patients and find additional advice. The Tumour Centre's broad range of services is rounded off by advice on nutrition and a consultation service on procedures that can be used in addition to standard treatments – e.g. naturopathy or certain sporting activities. »Cancer is a very complex disease, and the interactions of many facets have to be considered,« explains Prof. Schlag who launched the CCCC just over three years ago. »As far as possible we want to devote ourselves very individually to patients; this also gives us a real incentive in our daily work.«

Das Ziel: Jeder Krebspatient soll eines Tages maßgeschneidert behandelbar werden

The long-term aim is to make it possible for every cancer patient to be treated with drugs that are tailored to his or her condition

For the severity and course of the disease varies greatly from person to person. This is a major challenge for cancer researchers all over the world. In most tumours the metastases that can form in the course of the disease are the cause of death. They arise when individual cancer cells become detached from the tumour and migrate through the lymphatic fluid or the blood to other places in the body, where they become established and multiply. »But we don't yet know exactly why some patients develop metastases and others don't,« says Prof. Schlag, who specialized in the combined surgical treatment of cancer very early in his career. The risk of cancer cells spreading to other organs is considered higher when tumours are at an advanced stage, which usually means that they are larger and have already metastasized in the lymph nodes. Even so this cannot be generalized. There are also tumours – for example in the gastro-intestinal tract, the lung and the breast – that metastasize more frequently; others, like white skin cancer, form metastases much more rarely. But this, too, can vary greatly from individual to individual.

In cooperation with the Max Delbrück Centre on the Buch Campus, the cancer researchers at the Charité Comprehensive Cancer Centre have identified two new molecules which, in the case of colon cancer, are partly responsible for malignant cells detaching from the tissue and spreading through the body. They are called MACC1 and S100A4. Behind the futuristic sounding names are two genes (i.e. carriers of genetic information). They contain a sequence of four bases, chemical »letters« in which the blueprints for proteins are encrypted in »code words«. The entire genotype encrypts thousands of these proteins in the body. Genes and proteins set processes in motion which turn other genes on or off. Among other things, they enable malignant cells to break out of the tissue. Yet this alone doesn't solve the mystery. »Thousands of cancer cells enter the blood stream, but only a few manage to become attached and grow,« explains Prof. Schlag. »It's enough if only one in a million succeeds.« What enables a dangerous cell to leave the bloodstream, penetrate into the tissue and thrive there? How does it outsmart the killer cells – the immune system's »police cells« – and avoid detection on its journey? One thing the cancer researchers do already know is that the pernicious cells have certain molecules on their surface which fit like keys into certain locks

on the surfaces of other cells. In this way they can dock onto tissues and start multiplying.

The key question remains: why does a cell develop into a cancer cell at all? The Berlin cancer researchers aim to solve this mystery in a research project which is currently the only one of its kind in the world. »Cancer develops when a cell undergoes many significant genetic changes over decades,« stresses Prof. Schlag. Dysregulated genes then cause the cells to grow uncontrollably, detach from the tissue and metastasize. Cancer cells represent pure anarchy. »It's not just a single dysregulated gene but many different genes that are involved, depending on the type and stage of the tumour,« says the specialist. In order to find out the molecular causes, scientists from the Charité Comprehensive Cancer Centre – together with colleagues from the Max Planck Institute for Molecular Genetics in Berlin-Dahlem and the Harvard Medical School in Boston – are currently scrutinizing the entire genotype of twenty tumours from selected patients who are being treated at the CCCC. »We can use this very comprehensive genetic analysis to identify the individual dysregulated genetic networks and control centres to create a personalized treatment plan using mathematical model calculations,« says the Centre's director.

In this study, which is called »TREAT20« and funded by the Federal Ministry of Education and Research (BMBF), the experts are examining how already approved drugs can be combined to achieve the most promising results. »Another particularly important aspect is that this involves gathering new information on how new substances need to be designed to enable a more targeted intervention in genetic dysregulation,« explains Prof. Schlag. In this way the project will help develop completely new therapeutic approaches. The long-term aim is to make it possible for every cancer patient to be treated with drugs that are tailored to his or her condition, depending on the tumour's genetic pattern. The future of modern cancer therapy has already begun at the CCCC.



Charité Comprehensive Cancer Center (CCCC)

<http://cccc.charite.de>

2008 wurde mit dem Charité Comprehensive Cancer Center (CCCC) eines der ersten umfassenden Zentren für Tumorerkrankungen in Deutschland gegründet. Noch im selben Jahr wurde es von der Deutschen Krebsgesellschaft als erstes Onkologisches Zentrum in Deutschland zertifiziert und seit April 2009 von der Deutschen Krebshilfe als Onkologisches Spitzenzentrum gefördert.

Das CCCC koordiniert Diagnostik, Therapie, medizinische, psychologische und soziale Betreuung und Nachsorge der Tumorpatienten an der Charité und ihren Kooperationspartnern sowie die Prävention und Früherkennung von Tumorerkrankungen. Klinische Experten und Wissenschaftler sichern den aktuellen Behandlungsstandard und erarbeiten insbesondere auch neue Konzepte für Diagnostik und Therapie von Krebserkrankungen. Jeder Patient im CCCC erhält damit Zugang zu den modernsten Behandlungsstrategien und Therapiestudien.

Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung werden somit vor allem im Rahmen von klinischen Studien in die Patientenversorgung integriert. Man spricht dabei von »translationaler Forschung«, das heißt die gezielte Übertragung von Grundlagenwissen in die klinische Anwendung. Diese Aktivitäten können ab Mitte 2011 im Rahmen des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) initiierten und geförderten »Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK)«, für welches das CCCC auf Grundlage einer internationalen Begutachtung ausgewählt wurde, noch weiter ausgebaut werden.

In Deutschland erkranken jährlich mehr als 430.000 Menschen an Krebs, in Berlin und Umgebung sind es mehr als 25.000. Fast jeder zweite Patient kann geheilt werden. Für die erfolgreiche Behandlung ist entscheidend, dass Spezialisten verschiedener Fachrichtungen von Beginn der Erkrankung an zusammenarbeiten.



The Charité Comprehensive Cancer Centre (CCCC) was founded in 2008. It is one of the first comprehensive tumour centres in Germany. That same year it was the first oncology centre in Germany to be certified by the German Cancer Society; since April 2009 it has been supported by German Cancer Aid as a top oncological centre.

The CCCC coordinates the diagnosis, therapy, medical, psychological and social care and after-care of tumour patients at the Charité and its co-operation partners, as well as cancer prevention and early diagnosis. Clinical experts and scientists ensure the current standard of treatment and also develop in particular new concepts for cancer diagnosis and treatment. Every patient at the CCCC thus has access to state-of-the-art treatment strategies and therapeutic studies.

In this way the findings of basic research are integrated into patient care, primarily within the framework of clinical trials. This is referred to as »translational research«, i.e. the targeted transfer of theoretical knowledge into clinical applications. These activities can be further expanded as from mid-2011 within the framework of the »German Consortium for Translational Cancer Research (DKTK)«, which was initiated and funded by the Federal Ministry of Education and Research (BMBF) and for which the CCCC was selected on the basis of an international expert assessment.

More than 430,000 people are diagnosed with cancer every year in Germany. In Berlin and

the surrounding area the figure is over 25,000. Almost every second patient can be cured. It is crucial for successful treatment that specialists from different disciplines work together right from the beginning of the disease.

Weitere Informationen / Further information

<http://cccc.charite.de>

<http://cccc.charite.de/angebote/hotline/>

Kontakt / Contact

Von Montag bis Freitag zwischen 8.00 und 16.00 Uhr können sich Patienten oder Angehörige über die Telefon-Hotline mit Fragen an das Charité Comprehensive Cancer Center wenden.

Patients or relatives can use the telephone hotline to put questions to the Charité Comprehensive Cancer Centre from Monday to Friday between 8.00 and 16.00 hours.

Tel 030 · 450564-222

Fax 030 · 450564-999

cccc@charite.de

Postadresse / Postal address

Charité Comprehensive Cancer Center
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Besuchsadresse / Address for visitors

Invalidenstr. 80, 10115 Berlin