



1 Prof. Dr. Ulrich Keilholz



2 Prof. Dr. Bertram Wiedenmann



21 Prof. Dr. Martin Kreis



3 Prof. Dr. Britta Siegmund



4 Prof. Dr. Jens-Uwe Blohmer



11 Prof. Dr. Peter Vajkoczy



10 Dr. Ingo Melcher



7 Prof. Dr. Kurt Miller



9 PD Dr. Dr. Jan Dirk Raguse



19 Prof. Dr. Volker Budach



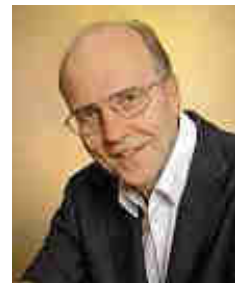
20 Prof. Dr. Bernd Hamm



13 Prof. Dr. Antonio Pezzutto



12 Prof. Dr. Bernd Dörken



6 Prof. Dr. Norbert Suttorp



22 Prof. Dr. Johann Pratschke





5 Prof. Dr. Jalid Sehoul



16 Prof. Dr. Angelika Eggert



18 Prof. Dr. Manfred Dietel



15 PD Dr. Peter Thuß-Patience



14 Prof. Dr. Hanno Riess



17 Prof. Dr. Antonia Jousen



8 Prof. Dr. Torsten Zuberbier

Das Netzwerk im CCCC

- 1 Leitung des Charité Comprehensive Cancer Center

- 2 Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie (einschl. Arbeitsbereich Stoffwechselerkrankungen) | Campus Charité Mitte | Campus Virchow-Klinikum

- 3 Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie | Campus Benjamin Franklin

- 4 Klinik für Gynäkologie incl. Brustzentrum | Campus Charité Mitte | Campus Benjamin Franklin

- 5 Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie | Campus Virchow-Klinikum | Campus Benjamin Franklin

- 6 Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie | Campus Charité Mitte | Campus Virchow-Klinikum

- 7 Klinik für Urologie

- 8 Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

- 9 Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie | Campus Virchow-Klinikum | Campus Benjamin Franklin

- 10 Sarkomzentrum | Klinischer und wissenschaftlicher Schwerpunkt muskuloskeletale Tumorchirurgie | Campus Virchow-Klinikum

- 11 Klinik für Neurochirurgie mit Arbeitsbereich Pädiatrische Neurochirurgie | Campus Virchow-Klinikum

- 12 Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumormimmunologie

- 13 Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie | Campus Benjamin Franklin

- 14 Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie | Campus Charité Mitte

- 15 Palliativmedizinisches Zentrum des CCCC in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumormimmunologie, Tumorboard Magen / Ösophagus

- 16 Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie | Campus Virchow-Klinikum

- 17 Augenklinik | Campus Benjamin Franklin | Campus Virchow-Klinikum

- 18 Institut für Pathologie

- 19 Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie | Campus Charité Mitte | Campus Virchow-Klinikum

- 20 Institut für Radiologie (mit Kinderradiologie) | Campus Benjamin Franklin | Campus Charité Mitte | Campus Virchow-Klinikum

- 21 Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie | Campus Benjamin Franklin

- 22 Chirurgische Klinik | Campus Charité Mitte | Campus Virchow-Klinikum

Fotos: Wiebke Peitz, Charité (1, 3, 7, 11, 12, 17, 19, 20, 22)
Alle anderen: privat

Vom Labor bis ans Krankenbett: Vor der Einführung eines neuen Medikamentes muss sich dieses erst im Labor und in klinischen Tests als wirksam erwiesen haben

Seit
1965
ERFORSCHT die Internationale Agentur für Krebsforschung (**IARC**) Ursachen von Tumorerkrankungen

1000
Deutsche Kliniken und Arztpraxen sind derzeit an klinischen **Patientenstudien** beteiligt, um neue Krebsmedikamente zu testen

THERAPIEN IM CHECK

Schlagzeilen versprechen regelmäßig den Durchbruch in der Krebstherapie. Wir haben einen Krebsexperten gefragt, ob die **HOFFNUNGEN** berechtigt sind

TEXT Leonard Hillmann

Eine Krebsdiagnose ist für jeden Patienten ein Schock. Denn bei Krebserkrankungen stößt die Medizin noch immer oft an ihre Grenzen. Gleichzeitig forschen Mediziner weltweit nach neuen Medikamenten und Behandlungsmethoden. Jede Meldung über neue Therapieansätze wird von Patienten und ihren Angehörigen begierig aufgenommen. Angesichts der schweren Krankheit sind viele von ihnen bereit, sich an jeden Strohhalm zu klammern.

Das Problem: Häufig befinden sich die Forschungen, über die berichtet wird, noch in einem sehr frühen Stadium. Zu diesem Zeitpunkt ist noch nicht

geklärt, ob die Hoffnungen berechtigt sind, die in sie gesetzt werden.

Wir wollten wissen, was an den positiven Meldungen der jüngsten Zeit dran ist: Was dürfen Patienten wirklich von Immuntherapie, personalisierter Medizin oder Nanomedizin erwarten? Wir stellen die wichtigsten neuen Therapieansätze vor und haben den Onkologen Ulrich Keilholz vom Krebszentrum der Charité gebeten, deren Potenzial zu beurteilen.



Unser Experte **ULRICH KEILHOLZ** ist Direktor des Comprehensive Cancer Center der Charité.

PERSONALISIERTE MEDIZIN

Die Bezeichnung klingt ein wenig so, als richtete sich eine »personalisierte« oder auch »individualisierte Medizin« besonders nach den persönlichen Vorlieben oder subjektiven Wünschen des Patienten. »Tatsächlich meint sie vielmehr ein Konzept, bei dem der Tumor eines Patienten mithilfe moderner Molekular- und Gendiagnostik analysiert wird und das zu seiner individuellen biologischen Struktur dann am besten passende Medikament zugeordnet wird«, sagt Ulrich Keilholz.

Im Grunde handele es sich somit um eine an die Erkrankung des Einzelnen angepasste evidenzbasierte Medizin – also um eine bestmögliche gesundheitliche Versorgung des Einzelnen mit individualisierten Behandlungsmethoden, deren Wirksamkeit durch Studien wissenschaftlich nachgewiesen ist.

Diese Evidenzbasis sei schon immer Grundlage der modernen Medizin gewesen, sagt Keilholz. »Neu ist allerdings, dass wir die molekularen Hintergründe einer Tumorerkrankung heute viel besser verstehen.« Für die Behandlung der Patienten lassen sich damit mehr Optionen entwickeln und kombinieren.

PRÄZISIONSMEDIZIN

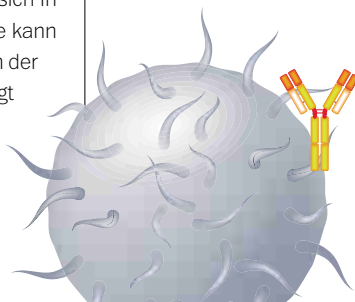
Mittlerweile ist es möglich, das komplette Genom eines Menschen zu entschlüsseln – da liegt der Gedanke nahe, auch einen Tumor so weit wie möglich analytisch aufzudröseln, um mehr über seine potenziellen Schwachstellen zu erfahren. Tatsächlich wurden Forscher fündig, als sie sogenannte Treibermutationen entdeckten. »Dabei handelt es sich um Genveränderungen, die im Wesentlichen das Krebswachstum beeinflussen«, sagt Keilholz. Kenne man diese Wachstumsmechanismen, könne man auch die bösartige Neubildung besser bekämpfen: Denn wenn man erst einmal weiß, über welche individuellen molekularen Merkmale die Tumorzellen verfügen, können Ärzte gezielte moderne Krebsmedikamente genau auf das zugehörige genetische Mutationsprofil ihrer Patienten anpassen.

»Dieses Verfahren eignet sich etwa bei Krebserkrankungen wie dem schwarzen Hautkrebs, bei dem bestimmte genetische Abweichungen relativ häufig beobachtet werden«, sagt Keilholz, »als auch bei selteneren Mutationen etwa bei bestimmten Formen von Lungenkrebs, die nur bei kleinen Patientengruppen vorkommen.« Im Idealfall könne diese molekulargezielte Therapie eine Chemotherapie ablösen und dabei sogar effizienter und nebenwirkungsärmer verlaufen. Jedes Jahr werden neue Präparate für die Präzisionsmedizin zugelassen.

IMMUNTHERAPIE

Wie das eigene Immunsystem im Kampf gegen Krebs helfen könnte, wurde schon lange diskutiert. Man kam zu dem Schluss, dass das im Wesentlichen über zwei Wege klappen kann: Im ersten Ansatz wurde versucht, das Immunsystem von Krebspatienten zu stimulieren, damit es Tumorzellen angreift – was aber nur sehr selten erfolgreich war.

Der grundsätzlich neue Ansatz zielt darauf ab, die Bremsen des Immunsystems mit molekularen Antikörperpräparaten – in diesem Fall mit sogenannten Checkpoint-Inhibitoren – zu hemmen, so dass der körpereigenen Abwehr »erlaubt« wird, den Tumor anzugreifen. »Bei der Immuntherapie zeigten sich in den letzten Jahren enorme Erfolge, sie kann als eine der modernen Durchbrüche in der Krebsmedizin bezeichnet werden«, sagt Keilholz. Wie sie genau funktioniert, lesen Sie auf Seite 44.



METHADON ZUR CHEMOTHERAPIE

Im Jahr 2008 berichteten Ulmer Wissenschaftler im Fachmagazin »Cancer Research« von ihrer zufälligen Entdeckung in Labortests, dass das Drogensatzmedikament Methadon Leukämiezellen abtöten konnte. Seitdem wurde vielerorts diskutiert, ob der Ersatzstoff, der üblicherweise gegen körperliche Entzugerscheinungen bei einer Heroinabhängigkeit, aber ansonsten auch als starkes Schmerzmittel eingesetzt wird, womöglich eine sinnvolle Ergänzung zur Chemotherapie darstellen könnte.

»Nein, das kann man nicht so einfach pauschalisieren«, sagt Krebsforscher Keilholz. Immerhin würden viele onkologische Patienten aufgrund starker Schmerzen, etwa infolge von Nervenschädigungen als Nebenwirkung der Krebstherapie, Methadon erhalten – und dennoch wurde noch nie ein Tumorrückgang beobachtet, der sich auf Methadon zurückführen ließe.

»Meiner Meinung nach ist das vielmehr ein Beispiel dafür, was alles im Reagenzglas herauskommen kann, wenn man zufällig verschiedene Substanzen ohne vorherige molekulare Analyse auf Krebszellen einwirken lässt«, sagt Keilholz. Das sei früher, bis in die 80er- und 90er-Jahre, teilweise noch so gewesen – aber heutzutage liefe es genau andersherum: Zuerst werde nach molekularen Besonderheiten in Tumorzellen und deren Entstehung gefahndet, um auf deren Grundlage gezielt die bestmögliche verfügbare Therapie mit geeigneten Medikamenten zu planen.

Außerdem werden viele Krebsarten heute nach klaren Kriterien typisiert. So kann man beispielsweise analysieren, auf welchen Chromosomen ein bestimmter Defekt lokalisiert ist. Mit diesem Wissen ist es möglich, die Medikamente auszuwählen, die für den konkreten Krebstyp am besten geeignet sind. »Deshalb hat man in der Wissenschaft schon seit langem den Weg verlassen, in der Zellkultur nach dem einen Wundermittel zu suchen, das viele Tumorarten behandeln kann«, erklärt Onkologie-Chefarzt Keilholz.



VORBEUGENDE AMPUTATION BEI »KREBSGENEN«

2013 ging die US-Schauspielerinnen Angelina Jolie mit ihrer Entscheidung, sich präventiv ihre Brüste amputieren zu lassen, an die Öffentlichkeit. Zwei Jahre später folgten Meldungen über eine weitere Operation, in der auch noch Gebärmutter und Eierstöcke entfernt wurden. Sie gab bekannt, dass bei ihr und anderen Mitgliedern ihrer Familie gehäuft eine veränderte Variante des BRCA-1-Gens vorkommt, das als Risikofaktor für die Entstehung von Brust- und Eierstockkrebs gilt. In einem Beitrag in der »New York Times« beschrieb sie, dass sie bereits ihre Mutter, Großmutter und eine Tante durch den Krebs verloren hatte und Ärzte ihre Wahrscheinlichkeit für eine mögliche Krebserkrankung auf 87 Prozent schätzten. Deshalb habe sie sich zu den radikalen Eingriffen entschlossen. Durch ihre Entscheidung, die Geschichte publik zu machen, hoffe sie, dass viele Frauen mit einer ähnlichen Familiengeschichte den Gentest ebenfalls durchführen ließen.

»Solch ein Gentest ist sehr aufschlussreich, weil man damit zunächst prüfen kann, ob das Krebsgen bei der jeweiligen Frau überhaupt vorliegt«, sagt Onkologie-Experte Keilholz. Denn auch wenn das Gen familiär gehäuft aufgetreten ist, kommt es nicht automatisch bei jeder Frau aus der Familie vor. Und wenn keine Mutation im BRCA-1-Gen vorhanden sei, heiße das Entwarnung.

»Wenn sich das Vorliegen des Krebsgens jedoch im Gentest bestätigt und bereits mehrere Familienmitglieder in jungen Jahren an Krebs erkrankt sind, kann eine prophylaktische Operation sehr sinnvoll sein, damit erst gar kein Tumor entstehen oder dieser sehr früh entfernt werden kann«, sagt Keilholz. Manchmal fänden die Chirurgen bereits während solcher Operationen in dem entnommenen Gewebe kleine Tumoren.

BAKTERIEN GEGEN KREBS

Im Sommer 2016 beschrieben US-Forscher aus Kalifornien und Massachusetts im angesehenen medizinischen Fachjournal »Nature«, wie sie Bakterien auf die Bekämpfung von Tumorzellen programmierten. Das Prinzip dahinter: Genetisch modifizierte Salmonellen, die vor allem Tumore besiedeln, produzieren einen effektiven Wirkstoff gegen den Tumor. Im Rahmen der Umprogrammierung setzten die Forscher den Bakterien mehrere Gene ein, die einen biochemischen Kamikazemechanismus auslösten: Dieser sorgte dafür, dass sich die Salmonellen zwischen den Krebszellen auflösten und dabei dann das Gift freisetzen. Im Mausmodell konnte nachgewiesen werden, dass mit diesem Verfahren Tumoren in ihrem Wachstum zumindest gehemmt werden konnten, auch wenn die Tumoren selbst dabei nicht abgetötet wurden.

»Es war eine interessante Wahl, Salmonellen gegen die Tumorbekämpfung zu programmieren, weil sie sich gut vermehren und man ihre Oberfläche so verändern kann, dass sie an den spezifischen Rezeptoren der Krebszelle andocken können«, sagt Tumorforscher Keilholz. Ob und wann dieses Prinzip auch Teil klinischer Studien sein könnte, stehe jedoch noch in den Sternen.

NANOMEDIZIN

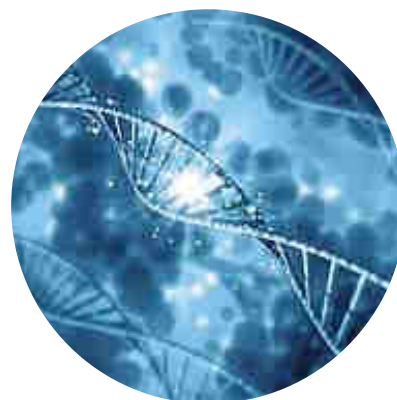
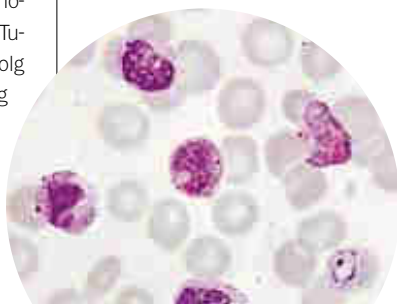
Die Nanomedizin zielt darauf ab, Krebszellen mittels winziger Partikel, die aus Polymeren und Eiweißen oder aus metallischen Kernen wie Gold oder Eisenoxid bestehen, direkt auszuschalten. Dazu sollten die Nanopartikel, die einen krebsbekämpfenden Wirkstoff transportieren, über Moleküle an ihrer Oberfläche die Krebszelle aufspüren, sie zielgerichtet ansteuern (»Targeting«), auf der Zelle andocken und anschließend den Wirkstoff freisetzen.

»Von einer Reihe von ersten Studien war man zunächst begeistert«, sagt Keilholz. Doch was in der Theorie vielversprechend klingt, stellte sich in der Praxis als problematisch heraus: Die Nanopartikel hefteten sich nicht nur an kranke, sondern auch an gesunde Zellen. Auch die Bestrebungen, mit Nanopartikeln die Nährstoffversorgung eines Tumors zu unterbrechen, waren nicht von Erfolg gekrönt. »Nun ist man wieder am Anfang bei der biochemischen Grundlagenforschung, um neue Partikel zu entwickeln.«

MALARIA-PROTEINE ALS MEDIKAMENTEN-TAXEN ZUR KREBSZELLE

Eine Forschergruppe aus dänischen und kanadischen Wissenschaftlern veröffentlichte im Oktober 2015 im Magazin »Cancer Cell« eine Studie, in der sie eine Brücke zwischen Tropenkrankheiten und der Tumorbekämpfung schlug: Ihr fiel auf, dass einzellige Parasiten namens Plasmodien – die die Anopheles-Mücke bei einem Stich überträgt und die Malaria auslösen – ein spezielles Eiweiß (VAR2CSA) bilden. Dieses bindet sich an bestimmte Zuckerverbindungen (Glykosaminoglykane), die sowohl im Mutterkuchen von Schwangeren als auch in vielen Krebszellen vorkommen. Da die Forscher wussten, dass das Eiweiß bei werdenden Müttern eine schnelle Route zu den Zuckermolekülen in der Plazenta findet, überlegten sie, ob diese rasche Wegfindung auch auf Krebszellen zutreffen könnte – womit eventuell ein neues Vehikel für Krebsmedikamente direkt zum Tumor bereitstehen würde. Laut Keilholz sei es richtig, die Funktion einzelner Proteine wie die des VAR2CSA-Eiweißes genauestens zu erforschen und zu ermitteln, wie es auf Tumorzellen wirken kann. Es sei hingegen falsch, aus den Studien allgemeine Empfehlungen abzuleiten – etwa dass Antimalariamittel generell gegen Krebserkrankungen eingesetzt werden könnten.

Heidelberger Krebsforscher verfolgten noch einen anderen Ansatz aus der Malaria-therapie: Sie beobachteten, dass Zellorganellen namens Lysosomen in Kombination mit Eisen und dem Wirkstoff Artesunat – einem Abkömmling des Malaria-Medikamentes Artemisinin – Brustkrebszellen absterben ließen. Ihre Ergebnisse veröffentlichten die Heidelberger 2011 im Magazin »Journal of Biological Chemistry«. Tumorexperte Keilholz sieht diese Erkenntnisse allerdings skeptisch: »Anti-Malaria-Mittel sind grundsätzlich keine innovativen Verfahren gegen Krebserkrankungen, da die Menschen in weiten Teilen der Welt, in denen es Malaria gibt und die daher mit solchen Medikamenten behandelt werden, genauso Krebs kriegen wie andere Menschen ohne eine Behandlung gegen Malaria.«



KREBSZELLEN GENETISCH ABSCHALTEN

Forscher diskutieren seit Jahren, welche genetischen Therapieansätze sich für die Krebsmedizin als erfolgreich erweisen könnten. »Man hat zum Beispiel über die letzten 25 Jahre immer wieder versucht, Moleküle über verschiedene Transporter wie beispielsweise Viren ins Innere von Zellen einzuschleusen, etwa um ein defektes Gen zu blockieren oder wiederherzustellen«, sagt Keilholz. Dennoch sieht er die Option, genetische Informationen zur Tumorbekämpfung in die Krebszellen einzuschmuggeln, zurzeit als noch nicht ausgereift an: »Bis es hier möglich sein wird, eine Studie an Menschen durchzuführen, fehlen noch einige Entwicklungsstufen.« Denn momentan können noch nicht alle Krebszellen auf diese Art erreicht werden. »Und wenn das ‚nur‘ in 99,9 Prozent der Fälle funktioniert, hilft das gesamte Verfahren nicht, weil der letzte Rest an Tumorzellen wieder nachwachsen könnte.« Somit wäre eine genetische Abschaltung von Krebszellen bisher, wenn überhaupt, nur in palliativen Fällen möglich.

Um den Krebs hingegen heilen zu können, müsste man die sogenannten Tumorstammzellen angehen: Denn aus diesen Zellen geht nicht nur der Krebs hervor, sondern sie erhalten ihn sogar am Leben, indem sie stetig neue Tumorzellen nachproduzieren. Außerdem gelten sie als die gefährlichsten und hartnäckigsten Krebszellen, da sie Chemotherapien überleben und vermutlich Metastasen ausbilden können. Erste Möglichkeiten, wie man auch den Tumorstammzellen zu Leibe rücken könnte, belaufen sich etwa auf den Einsatz bestimmter Eiweiße mit antiviraler und antitumorale Wirkung: So weiß man mittlerweile, dass etwa das sogenannte Interferon-alpha Krebsstammzellen empfindlicher für einige Medikamente werden lässt. »Aber wann genau es so weit sein könnte, Krebsstammzellen endgültig auszuschalten, ist momentan leider noch nicht absehbar«, sagt Experte Keilholz.