



Interview mit Prof. Dr. med. Magnus von Knebel Doeberitz

Ärztlicher Direktor der Abteilung
für Angewandte Tumorbiologie
des Pathologischen Instituts der
Universität Heidelberg



Prof. Dr. med. Magnus von Knebel Doeberitz ist ärztlicher Direktor der Abteilung für Angewandte Tumorbiologie des Pathologischen Instituts der Universität Heidelberg. Er beschäftigt sich mit molekularen Mechanismen der Tumorentstehung. Im Rahmen der Krankenversorgung führt seine Abteilung Untersuchungen zur Tumorklassifikation, Krebsfrüherkennung und Impfstoffentwicklung durch. Im Bereich der Forschung werden neue diagnostische Marker und für die Immuntherapie relevante Antigene identifiziert. Enge Zusammenarbeit besteht mit verschiedenen klinischen und theoretischen Institutionen sowie dem Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und dem Europäischen Molekularbiologischen Laboratorium (EMBL) sowie mit verschiedenen Industriepartnern.

Mit Professor Magnus von Knebel Doeberitz (**MvKD**) sprach der Vorstandsvorsitzende der Stiftung LebensBlicke Professor Dr. J. F. Riemann (**JFR**).

JFR: Das Pathologische Institut hat viele Schwerpunkte, so auch im Bereich der Krebsprävention. Ihre Abteilung beschäftigt sich ganz wesentlich mit molekularen Mechanismen der Tumorentstehung. Was ist Ihr Spezialgebiet?

MVKD: In unserer Abteilung verfolgen wir zwei Hauptforschungsrichtungen. Eine Hauptrichtung untersucht, warum in bestimmten Organen humane Papillomvirus- (HPV) Infektionen Krebserkrankungen auslösen können und warum dies trotz vorliegender HPV-Infektionen in anderen Geweben nicht der Fall ist. Diese Untersuchungen haben uns zu neuen Markern wie beispielsweise dem p16^{INK4a}-Protein geführt, die heute als neue Krebsdiagnostika weltweit zum Einsatz kommen. Andererseits haben sie es auch möglich gemacht, neue Ansätze für Therapeutika zu finden, insbesondere solche, die lokal auf Krebsvorstufen aufgetragen werden können und so ohne Nebenwirkungen eine therapeutische Option für betroffene Patienten darstellen könnten. Dies testen wir zurzeit in klinischen Studien.

Die zweite Hauptforschungsrichtung, die wir verfolgen, betrifft Tumoren, die durch einen Ausfall des sog. "DNA-mismatch-Reparatursystems (MMR)" hervorgerufen werden. Diese Tumoren machen etwa 15 % aller Dickdarmkrebse aus, können aber auch in anderen Organen in unterschiedlicher Form auftreten. Das Faszinierende an diesen Tumoren ist ihre spezifische molekulare Entstehungsgeschichte, die es uns möglich gemacht hat, allein durch theoretische Überlegungen und bioinformatische Berechnungen für die Tumorentstehung relevante Gene vorherzusagen. So konnten wir völlig neue tumorspezifische Antigene voraussagen, die es uns möglich machten, spezifische Impfstoffe gegen diese Tumoren zu entwickeln.

JFR: Lassen sich Erkenntnisse aus Ihrer Forschung auf die Krebsprävention übertragen?

MVKD: Das ist das eigentliche Ziel unserer Forschungsarbeiten: neue Ansätze zu entwickeln, die am Ende direkt dem Patienten nutzen. So konnten wir für HPV-assoziierte Tumoren das p16^{INK4a}-Protein als diagnostischen Marker identifizieren. Von uns entwickelte Nachweissysteme für dieses Protein kommen heute weltweit in der Krebsfrüherkennung und Diagnostik HPV-assoziiierter Tumoren zum Einsatz. Sie werden mittlerweile von Ventana / Roche als CINtec bzw. CINtecPlus – Produktserie mit großen Erfolg vertrieben und haben sogar zu einer neuen pathologischen Klassifikation entsprechender Krebsvorstufen geführt.

Ich bin aber auch davon überzeugt, dass für Krebsimpfstoffe sich hier eine wirklich reale Chance ergeben wird. Zum einen haben wir gelernt, dass die allermeisten Krebsvorstufen sich auch immunologisch von normalen Zellen unterscheiden und so prinzipiell durch das Immunsystem erkennbar wären. Für einen guten Teil der Tumoren kennen wir diese Antigene sogar. Das Problem liegt aber u.a. in der klinischen Überprüfung der Wirksamkeit solcher Impfstoffe. Es ist nicht möglich vorherzusagen, wer in den nächsten 12 bis 24 Monaten an einer Krebserkrankung bzw. entsprechenden Vorstufen erkranken wird. Daher wissen wir auch nicht, bei wem ein solcher Impfstoff prinzipiell wirken könnte und bei wem nicht. Daher sind für die Überprüfung entsprechender Impfansätze riesige Kohorten an Patienten bzw. Probanden erforderlich, die auch aus ökonomischen Gründen nicht realisierbar sind.

JFR: Ein besonderes Problem auch des Darmkrebses sind die familiäre und die genetische Disposition. Gibt es Fortschritte in der molekularen Stratifizierung beim häufigsten Risiko, der familiären Belastung? Wenn ja, welche?

MVKD: Ja, vielen Dank für diese Frage. Sie sprechen einen sehr wichtigen Punkt der Krebsprävention an. Wir wissen heute, dass für eine ganze Reihe von Krebserkrankungen genetische Faktoren eine entscheidende ursächliche Rolle spielen. In manchen Familien treten bestimmte Tumoren, beispielsweise der Brust- und Eierstockkrebs, aber auch der Dickdarmkrebs u.v.a.m. gehäuft auf. Für einige dieser Tumoren konnten die Gene identifiziert werden, die für diese familiäre Häufung verantwortlich sind. Durch genetische Tests kann man heute die Anlageträger identifizieren. Diese Personen haben oft ein dramatisch erhöhtes Risiko, an einem entsprechenden Krebs zu erkranken. In speziellen Krebsfrüherkennungs- und Vorsorgeprogrammen kann der Ausbruch der Krebserkrankung durch spezielle diagnostische Untersuchungen, aber auch medikamentöse Prophylaxe beispielsweise mit Aspirin und anderen Substanzen erfolgreich verhindert werden. Diese familiären Krebserkrankungen sind daher auch ein Hauptfokus unserer Impfstoffentwicklungen. Gerade aufgrund des hohen und zum Teil auch relativ genau vorhersagbaren Risikos, einen Krebs zu entwickeln, wäre die grundsätzliche Wirksamkeit solcher Impfstoffe ggf. auch ökonomisch darstellbar.

JFR: Wird es in absehbarer Zeit einen verlässlichen Biomarker für betroffene Familien geben?

MVKD: Für einige der erblichen Krebserkrankungen haben wir heute genetische Tests zur Hand, durch die die Anlageträger genau identifiziert werden können. Bei anderen, vor allem den weniger aggressiven erblichen Krebsformen, kennen wir die exakten Ursachen noch nicht so genau und haben daher noch keine guten Marker zur Verfügung. Man muss dabei beachten, dass bei einigen erblichen Krebserkrankungen, etwa bei der häufigsten Form des erblichen Dickdarmkrebses, dem HNPCC, nur etwa die Hälfte der betroffenen "Genträger" im Laufe ihres Lebens an einem entsprechenden Tumor auch erkranken. Wir können derzeit leider noch nicht vorhersagen, wer diejenigen sind bzw. sein werden, die den Tumor entwickeln und warum die anderen nicht davon betroffen sind. Es zeichnet sich aber ab, dass das Immunsystem der Patienten hier eine besonders wichtige Rolle in der Verhinderung der Krebserkrankungen zu spielen scheint.

JFR: Beim genetischen Risiko liegen die Dinge ja anders. Da weiß man inzwischen sehr genau, wo in der Signalkette Bruchstellen zu finden sind. Welche Marker haben sich bisher für das Lynch-Syndrom, auch als HNPCC bekannt, bewährt? Wo und wie werden sie bestimmt?

MVKD: Patienten mit einem Lynch-Syndrom (hereditärer nicht polypöser Dickdarmkrebs (HNPCC)) sind in der klinischen Praxis gar nicht einfach zu erkennen. Die meisten Patienten entwickeln einen Dickdarmkrebs, zum Teil auch in jungen Lebensjahren, aber die Mehrheit der Lynch-Patienten entwickelt den Tumor auch erst jenseits der 50. Manchmal berichten die Patienten über ebenfalls betroffene Verwandte, aber auch andere Krebserkrankungen bei den Verwandten wie z.B. Eierstockkrebs oder Karzinom der ableitenden Harnwege kommen gehäuft vor. Insofern gibt es keine wirklich verlässlichen klinischen Kriterien, die auf ein Lynch-Syndrom hinweisen. Andererseits kann man bei der feingeweblichen (histologischen) Untersuchung des Tumorgewebes nach der Operation eines Dickdarmkrebses wesentliche Hinweise auf ein Lynch-Syndrom liefern. Vor allem eine starke Infiltration des Tumorgewebes durch Lymphozyten ist ein wichtiges Anzeichen, dass der Tumor im Rahmen eines Lynchsyndroms entstanden sein könnte. Wenn der Verdacht vorliegt, kann man durch immunhistochemische Anfärbungen nachweisen, ob ev. bestimmte Reparaturproteine ausgefallen sein können. In jedem Fall sollte aber jeder Verdacht durch die molekulare Analyse der DNA der Tumorzellen auf das Phänomen der Mikrosatelliteninstabilität hin getestet werden. Aus unserer Sicht sollte die MSI-Analyse eigentlich an jedem Dickdarm- und Gebärmutterkrebs erfolgen. Aus Kostengründen ist dies allerdings derzeit noch nicht allgemein möglich und akzeptiert.

JFR: Für die seltenere FAP liegen auch relativ klare Verhältnisse vor. Was hat sich bei diesen Familien auf der molekularen Ebene verändert?

MVKD: Die FAP (familiäre adenomatöse Polypsis coli) ist klassischerweise eine hochpenetrante autosomal dominant vererbte Erkrankung, die sich oft schon zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr in Form von zahlreichen Polypen bzw. Adenomen der Dickdarmschleimhaut manifestiert. Die Patienten entwickeln de facto immer invasive Karzinome des Dickdarms. Dies ist auch ein Grund dafür, dass bei den betroffenen Patienten durch eine sog. prophylaktische subtotale Colectomie mit Pouchanlage die gesamte Schleimhaut des Dickdarms vor dem Ausbruch der Krebserkrankung entfernt wird. Die FAP wird durch Mutationen im sog. APC-Gen vererbt. Hier gibt es sogenannte "hot spot"-Mutationen, die für eine besonders schwere klinische Ausprägung des Krankheitsbildes verantwortlich sind. Andere Mutationen des APC Gens können zu einer mildereren Form der FAP (weniger Polypen, spätere Entwicklung des Krebses) führen.

JFR: Sie haben ja in Ihrem Institut Zielstrukturen identifiziert, mit deren Hilfe Sie möglicherweise auch Hilfestellung bei der Krankheitsprävention geben können. Könnten Sie diese Zielstrukturen bitte beschreiben.

MVKD: Unsere Arbeitsgruppe hat sich besonders mit den Folgen des Verlustes des DNA mismatch Reparatursystems in entstehenden Tumorzellen befasst. Bei einem Ausfall dieses Reparatursystems können Basenfehlpaarungen, die nach jeder Replikation des DNA-Strangs in sich teilenden Zellen unseres Körper auftreten, nicht mehr ausgebessert und repariert werden. Dadurch entstehen Zellklone, die ein stark verändertes Genom aufweisen können. Vor allem in Bereichen des Genoms, in denen sich bestimmte Basen (die Buchstaben des genetischen Alphabets, ACGT) immer wiederholen, können sich diese Veränderungen manifestieren. So kann aus einer Sequenz von beispielsweise 9 "Adenosin-Basen", die gemäß des genetischen Codes für drei Phenylalanin-Aminosäuren im entsprechenden Protein kodieren, plötzlich Zellen entstehen, die an gleicher Stelle 10, 11, oder aber auch nur 8 "A"s haben. Diese sich wiederholenden Sequenzfolgen nennt man auch Mikrosatelliten und man spricht daher auch von Mikrosatelliteninstabilität oder MSI-H in den Zellen, in denen das MMR nicht mehr funktioniert. Da immer drei Basen für eine Aminosäure kodieren, führen diese Veränderungen zu Verschiebungen des Leserasters in dem betreffenden Protein.

In Zusammenarbeit mit den Bioinformatikern am EMBL um Peer Bork haben wir aus dem menschlichen Genom solche Gene herausgesucht, die solche Mikrosatelliten aufweisen. In diesen Genen können diese Mutationen in den Mikrosatelliten zur Verschiebung des "Leserasters" der entsprechenden Gene führen. Dies führt zur Synthese von Proteinen, die nach der Mutation völlig veränderte Aminosäuresequenzen tragen. Man spricht dann von Neo-Peptiden oder sog. frame shift induced neo-peptides (FSPs). Durch den Vergleich zahlreicher unabhängig voneinander entstandenen MSI-H Karzinome konnten wir einige solcher Mutationen identifizieren, die fast immer in gleicher Form in den Tumoren auftreten und vermutlich von entscheidender Bedeutung für das Tumorwachstum sind (sog. driver mutations). Für diese Gene konnten wir uns die FSP wiederum durch bioinformatische Analysen vorhersagen lassen und im Blut von betroffenen Patienten dann nach Antikörpern bzw. aktivierten Immunzellen (zytotoxische T-Zellen) gegen diese Strukturen fahnden. Hier stellte sich heraus, dass fast alle Patienten mit MSI-H Tumoren eine massive Immunantwort gegen die FSPs aufwiesen. Noch interessanter war allerdings, dass wir diese Immunreaktionen auch bei Patienten nachweisen konnten, die zwar Anlageträger für das Lynch-Syndrom waren,

aber niemals zuvor in ihrem Leben einen klinisch nachweisbaren Tumor entwickelt hatten. Wir gehen daher davon aus, dass bei diesen Personen das Immunsystem schneller als der Tumor war und es zu einer "stillen Feihung" gekommen ist. Dieser Befund spricht sehr dafür, dass sich auch das Konzept eines präventiven, vorbeugenden Impfstoffs gegen diese Zielstrukturen am Ende als wirksam erweisen wird.

JFR: Ihre Arbeitsgruppe ist in diesem Jahr mit dem Felix Burda Award ausgezeichnet worden. Zunächst herzlichen Glückwunsch dazu. Der Preis ist ja gedacht gerade für innovative Leistungen auf dem Gebiet der Darmkrebsvorsorge. Könnten Sie bitte kurz beschreiben, für welches Projekt Sie ausgezeichnet wurden?

MVKD: Vielen Dank. Ja, wir haben den Preis für unsere Arbeiten zur Immunbiologie der MSI-H Karzinome erhalten und zwar insbesondere für die Entwicklung und klinische Überprüfung eines Impfstoffs, den wir aus den o.g. Arbeiten ableiten konnten. Für uns war und ist diese Auszeichnung wirklich von großer Bedeutung, da wir durch die Medienwirkung der Preisverleihung und die damit einhergehenden öffentliche Beachtung unserer Arbeiten viel positiven Zuspruch und Unterstützung erhalten haben.

Wenn wir am Ende mit dieser Idee erfolgreich sein wollen, müssen wir große, finanzstarke Partner finden, die sich im Rahmen einer wirtschaftlichen Verwertung und Produktentwicklung engagieren können, um aus der Idee auch einen auf dem Markt erhältlichen Impfstoff zu entwickeln. Dafür brauchen wir einen definierten klinischen Entwicklungsplan mit einem geeigneten Pharmapartner, der auch die ökonomische Realisierbarkeit eines solchen Konzeptes beachtet. Für die öffentlichen wissenschaftlichen Förderinstitutionen ist diese Form der translationalen Forschung zu kostenintensiv und es bedarf eines kommerziellen Partners aus der Industrie. Dies ist zurzeit einer der Hauptschwerpunkte unserer Arbeit. An dieser Stelle würde ich aber auch gerne Frau Dr. Maar und der Felix Burda Stiftung danken, die uns durch ihre Arbeit und ihr visionäres Engagement entscheidend unterstützt haben. Ebenso gilt mein Dank der Deutschen Krebshilfe, die unsere Arbeit über viele Jahre gefördert hat.

JFR: Das HNPCC ist also besonders geeignet, mit Hilfe solcher „frameshift induced neo-peptides“ einen Impfstoff zu entwickeln. Können Sie schon absehen, wie erfolgreich dieser Impfstoff sein wird und wer davon profitieren könnte?

MVKD: Der Impfstoff wäre zumindest als Prototyp vorhanden. Es kommt jetzt nach der initialen Verträglichkeitsuntersuchung darauf an, die Wirksamkeit des Impfstoffes zu untersuchen. Dafür müssen wir zahlreiche Patienten impfen und dann im Rahmen von "follow up" Untersuchungen in einem langen Zeitraum nachuntersuchen. Dies ist sehr personal- und kostenintensiv, aber sicherlich machbar. Ich bin überzeugt davon, dass sich am Ende hieraus auch ein kosteneffektives Vorgehen für die klinische Versorgung von Patienten mit Lynch-Syndrom ergeben wird. So kann sich auch ein attraktiver und profitabler Markt für die Pharmaindustrie ergeben, ohne den eine effektive Medikamenten- oder Impfstoffentwicklung leider immer zum Scheitern verurteilt sein wird. Unsere Aufgabe zurzeit ist es, entsprechende Partner zu finden und von diesem Ansatz zu überzeugen.

JFR: Konzentrieren Sie sich derzeit auf das Lynch-Syndrom oder arbeiten Sie auch schon an anderen Risikokonstellationen?

MVKD: Neben unseren Projekten zu den MSI-H-Karzinomen arbeiten wir auch an einem Impfstoff gegen das p16^{INK4a}-Protein. Im Rahmen einer ersten klinischen Verträglichkeitsstudie in Zusammenarbeit mit Frau Prof. Elke Jäger am Nordwestkrankenhaus in Frankfurt konnten wir die grundsätzliche Wirksamkeit und Verträglichkeit dieses Impfansatzes nachweisen. Dieser Impfstoff ist insbesondere für Patienten konzipiert, die an HPV-assoziierten Läsionen bzw. Karzinomen erkrankt sind und bei denen der schon auf dem Markt befindliche prophylaktische HPV-Impfstoff nicht wirken kann.

JFR: Mit der HPV-Impfung gibt es ja inzwischen eine echte Vorsorge für das Zervixkarzinom, die von unserem Nobelpreisträger Prof. Harald zur Hausen im DKFZ entwickelt wurde und derzeit im Rahmen eines Modellprojektes in der Region Bergstraße als Schulimpfung verabreicht wird. Könnten Sie sich vorstellen, dass eine Impfung zumindest bei Risikopersonen für den Darmkrebs in naher Zukunft Realität wird?

MVKD: Der HPV-Impfstoff wurde zu Beginn der 1990iger Jahre im Labor von Harald zur Hausen insbesondere von Lutz Gissmann und Matthias Dürst entwickelt. Ich war damals als PostDoc im Labor von Harald zur Hausen tätig und durfte die visionäre Kraft der damaligen Zeit Tag für Tag miterleben. Dennoch hat es fast 20 Jahre gedauert, bis der Impfstoff auf den Markt kam und ein substantieller Anteil der Bevölkerung damit vor einer HPV-Infektion geschützt werden konnte. Mir ist damals sehr bewusst geworden, welche entscheidende Rolle die wirtschaftlichen Faktoren bei der erfolgreichen Umsetzung solcher Konzepte spielen. Translationale Medizin ist nur

realisierbar, wen auch die wirtschaftliche Umsetzung richtig geplant und schrittweise verfolgt wird. Dafür bedarf es einer guten Kenntnis auch der wirtschaftlichen Prinzipien, die die Pharmabranche beeinflussen. Hierzu gehört eine geeignete Patentierungsstrategie, das Finden geeigneter Partner aus der Pharmabranche, aber gerade zu Beginn der wirtschaftlichen Entwicklung auch das Engagement von "Business Angels" und Venture Capital Unternehmen, die die Märkte verstehen und rationale Planungen gemeinsam mit den Wissenschaftlern entwickeln können. Mit unserem Impfstoff gegen den erblichen Dickdarmkrebs stehen wir gerade am Beginn einer solchen Entwicklung. Natürlich ist es unsere Traumvorstellung, dass wir auch diesen Impfstoff so erfolgreich werden umsetzen können.

JFR: Auch für die Prävention geht die Richtung wahrscheinlich hin zur Individualisierung und Personalisierung analog zur Diagnostik und Therapie. Was wäre Ihr Vorschlag für eine individualisierte Darmkrebsprävention?

MVKD: Ich stimme Ihnen zu, dass wir auch die Prävention soweit möglich individuell gestalten sollten. Der Begriff der Individualisierung ist aber in meinen Augen in gewisser Weise irreführend. Es wird sicher niemals einen für einen individuellen Patienten extra zusammengesetzten Impfstoff geben, da die Kosten und die regulatorischen Hürden hierfür unabsehbar wären und es am Ende auch aus wissenschaftlich-medizinischer Sicht keinen wirklichen Sinn machen würde. Der Begriff der Individualisierung steht daher eher für ein "molekulares Konzept", das darauf beruht zu verstehen, auf welcher exakten molekularen Grundlage ein Krebs entsteht.

Eine Individualisierung der Vorsorge käme vor allem dann in Frage, wenn wir die genetischen Risikofaktoren betrachten. Für die klassischen erblichen Tumorsyndrome steht dies außer Frage und wird ja auch schon praktiziert. Ich habe allerdings meine Zweifel, ob es praktikabel und sinnvoll ist, auf der Basis von Genanalysen den Menschen ein Risikoprofil an die Hand zu geben, das eine solche Individualisierung erfordern würde. Dafür spielen andere Veränderungen unseres Genoms wie z. B. die Methylierung des DNA-Strangs eine zu wichtige Rolle. Diese sog. epigenetischen Mechanismen sind vor allem von Umwelt und Ernährungsfaktoren beeinflusst und nur sehr indirekt durch die Sequenzinformation des Genoms.

Wir können selbst entscheiden, wieviel wir rauchen und wieviel Alkohol wir trinken wollen bzw. wie viel Sonnenbrände wir uns selber zumuten, um hübsch braun zu werden. Jeder weiß, dass damit ein gewisses Krebsrisiko einhergeht, wenn man es übertreibt und dennoch wünschen sich doch die meisten Menschen, auch einmal ohne Sorgen ein Glas Wein trinken zu

können bzw. nicht gleich panisch werden zu müssen, wenn man mal die Sonnencreme vergessen hat. Krebsvorsorge ist aus meiner Sicht wichtig und gut, wenn sie vernünftig und zum Wohl der Menschen praktiziert wird. Sie ist schlecht, wenn daraus ein Geschäft mit der Angst wird. Dies trifft insbesondere dann zu, wenn man versucht, an Hand von unklaren genetischen Konstellationen bestimmte nicht hilfreiche Gentests anzupreisen. Wie immer kommt es auf vernünftige Ärzte an, die dies den Menschen erklären und verantwortungsvoll auch mit den neuen genetischen Informationen umgehen können.

JFR: Herzlichen Dank für dieses sehr aufschlussreiche Interview.