



Interview mit

## Professor Dr. Florian Greten

Direktor der Tumor Biologie (W3), Medizinische Fakultät,  
Goethe Universität Frankfurt  
Wissenschaftl. Direktor, Georg-Speyer-Haus,  
Institut für Tumor Biologie und Experimentelle Therapie,  
Frankfurt a. M.  
Sprecher LOEWE-Center "Frankfurt Cancer Institute"  
UCT Director for Translational Research



Foto: Georg-Speyer-Haus

## Einfluss der Molekulargenetik auf Prävention, Diagnostik und Therapie des kolorektalen Karzinoms

### Beruflicher Werdegang:

1991 - 1998 Medizin, Universität Hamburg, Universität Wien,  
Staatsexamen

2008 Habilitation in Innere Medizin, Technische Universität  
München

1998 MD Thesis in Neurobiologie/Pharmakologie, Universität  
Hamburg

seit 2019 Sprecher LOEWE-Center "Frankfurt Cancer  
Institute", Frankfurt

seit 2019 UCT Direktor (Translational Research)

seit 08/2013 Direktor der Tumor Biologie (W3), Medizinische  
Fakultät, Goethe University Frankfurt und Wissenschaftl.  
Direktor, Georg-Speyer-Haus, Institut für Tumor Biologie und  
Experimentelle Therapie, Frankfurt a. M.

2010 – 2013 Professor (W2), Medizinische Klinik II und Institut  
der Molekulare Immunologie, Klinikum rechts der Isar,  
Technische Universität München

2005 - 2010 Emmy Noether Group Leader

2004 - 2010 Resident, Medizinische Klinik II, Klinikum rechts  
der Isar, TU München

2001 - 2004 Postdoctoral Fellow, Department of Pharma-  
cology, University of California San Diego, USA

1998 - 2000 Arzt im Praktikum und Assistenzarzt in der  
Inneren Medizin am Universitätsklinikum Ulm

Mit Prof. Dr. Florian Greten (FG) sprach der Vorstandsvorsitzende der Stiftung Lebensblicke Professor Dr. J. F. Riemann (**JFR**)

**JFR:** Die molekulare Grundlagenforschung hat in den letzten Jahren die Kenntnisse in vielen Bereichen der Medizin dramatisch verändert. Das gilt auch für das kolorektale Karzinom (KRK). Beim letzten Krebskongress in Berlin ist davon in vielen Sitzungen berichtet worden. Was waren für Sie die wichtigsten Ergebnisse der Plenarsitzungen zum kolorektalen Karzinom?

**FG:** Es war sehr schön zu sehen, dass es die neuen therapeutischen Ansätze, die basierend auf den Ergebnissen der molekularen Grundlagenforschung nun vermehrt Einzug in die Klinik halten sehr vielversprechende Ansätze neben den klassischen Chemotherapien bilden. Auch wenn es sich hier meist um Substanzen handelt, die jeweils nur für bestimmte Subgruppen von Patientinnen und Patienten anwendbar sein werden, deren Tumore durch das Auftreten von bestimmten Mutationen charakterisiert sind, können solche Substanzen zukünftig aber gerade für diese Patientinnen und Patienten eine sehr wichtige Rolle spielen.

**JFR:** Was sind die Grundlagen der Molekulargenetik, was hat sich der Laie darunter vorzustellen?

**FG:** Es gibt eine ganze Reihe verschiedener Methoden, ganz vereinfacht gesagt handelt es sich um Methoden die Veränderungen des Erbguts, der DNA, im Tumor bzw. in normalen Zellen aufspüren. Bei bereits bestehenden Tumorerkrankungen ist es außerdem möglich im Blut frei zirkulierende DNA zu detektieren und zu analysieren.

**JFR:** Haben molekulargenetische Erkenntnisse in Zukunft Einfluss auch auf die Prävention?

**FG:** Ganz sicher wird das der Fall sein. Je effizienter und kostengünstiger die Methoden zur Analyse werden und je mehr wir insbesondere über die Rolle bestimmter Alterationen zu einem frühen Zeitpunkt wissen umso höher wird die Wahrscheinlichkeit solche Ansätze auch zur Prävention einzusetzen. Allerdings werden auch jetzt schon bestimmte molekulare Ansätze insbesondere bei familiärer Disposition angewendet.

**JFR:** In den letzten Jahren wurden bei genom-weiten Assoziationsstudien vermehrt Einzel- nukleotid-Polymorphismen (SNPs) entdeckt, die mit einem erhöhten Darmkrebsrisiko verbunden sind. Die Kombination solcher SNPs könnte zu einem genetischen Risiko Score und damit für eine Risiko-Stratifizierung genutzt werden, da sie mit Darmkrebs und vor allem auch mit relevanten Vorstufen assoziiert sind. Glauben Sie, dass diese Entwicklung, die auch um die Gruppe von Hermann Brenner vom DKFZ vertreten wird, ein erfolgversprechender Weg sein könnte?

**FG:** Es gibt hier nicht den einen richtigen Ansatz. Ein solcher von Ihnen angesprochener genetischer Risiko Score wäre aber sicher ausgesprochen attraktiv.

**JFR:** Ist es denkbar, dass sich dadurch die risikoadaptierte Darmkrebsprävention noch zielführender entwickeln lässt?

**FG:** Auf jeden Fall.

**JFR:** Welche Verbesserungen sind mit der Molekulargenetik bei der Diagnostik des kolorektalen Karzinoms zu erreichen? Der Einfluss der künstlichen Intelligenz ist ja schon jetzt unübersehbar.

**FG:** Hier sprechen Sie ein Feld mit enorm hohem Potenzial an. Neben den molekularen DNA- und RNA-Analysen, die inzwischen vermehrt auch auf Einzelzellebene durchgeführt werden, nimmt inzwischen auch die molekulare räumliche Analyse einen hohen Stellenwert ein. D.h. es wird vermehrt nicht nur geprüft welche molekularen Veränderungen überhaupt in einem Tumor vorkommen, sondern insbesondere auch wo die unterschiedlichen Tumorzellen und normalen Zellen (Immunzellen und Bindegewebszellen) im Tumor lokalisiert sind und in welcher räumlichen Zuordnung und Nachbarschaft diese zu finden sind. Bei solchen Ansätzen werden enorm große Datensätze gebildet und für eine sinnvolle Analyse kommt der künstlichen Intelligenz eine zunehmend bedeutendere Rolle zu. Genau so wird dies deutlich wenn verschiedene Formen von Datensätzen kombiniert werden sollen, wie z.B. klinische Daten der Patientinnen und Patienten, Bilderdaten und molekulare Daten. Gerade bei dieser sogenannten multimodalen Datenintegration wird es ohne künstliche Intelligenz nicht mehr voran gehen.

**JFR:** Es gibt ja inzwischen Impfungen gegen Krebsentstehung, so zum Beispiel die HPV- Impfung, die erschreckenderweise trotz klarer Daten viel zu wenig genutzt wird, gerade von Jungen. Sind auf dem Gebiet des KRK zukünftig Impfungen denkbar, zum Beispiel gegen genetische oder vielleicht sogar familiäre Darmkrebs-Syndrome?

**FG:** Nein, das sehe ich im Moment nicht. Bisher ist noch keine Virusinfektion beschrieben die eindeutig mit einer Entstehung eines KRK einhergeht. Einen Zusammenhang wie bei einer HPV-Infektion und z.B. dem Auftreten von Zervixkarzinomen oder Kopf-Halstumoren gibt es leider nicht.

**JFR:** Die Begriffsentwicklung in der Medizin ist rasant. Heute sprechen wir nicht mehr von personalisierter, sondern von Präzisionsmedizin. Können Sie für unsere User noch einmal definieren, was darunter bei der Krebsdiagnose allgemein, beim Darmkrebs speziell zu verstehen ist?

**FG:** Die Möglichkeit eine auf dem Boden der molekularen Diagnostik des entsprechenden Tumors eine für diesen Patienten spezifische Therapie durchführen zu können oder auf bestimmte Therapieansätze und damit verbundene

unerwünschte Nebenwirkungen verzichten zu können. Ein gutes Beispiel ist z.B. die Möglichkeit des Einsatzes einer Immuncheckpointblockade, die bislang nur bei Tumoren mit Mikrosatelliteninstabilität indiziert ist.

**JFR:** Einer Ihrer Schwerpunkte ist die Erforschung neuer Therapieansätze bei Darmkrebserkrankungen. Darmkrebs kann ja aus ganz unterschiedlichen pathologischen Entitäten bestehen. Inwieweit hat das Einfluss auf Ihre Forschung?

**FG:** Das hat einen sehr großen Einfluss. Wir legen großen Wert bei unseren Untersuchungen entsprechend valide Modelle einzusetzen, die es erlauben spezifische Rückschlüsse zu ziehen, da wir glauben nur so zu validen Ergebnissen zu kommen, die am Ende auch für die entsprechenden Tumorentitäten bzw. Patientengruppen relevant sind.

**JFR:** Präzisionsmedizin hat sich vor allem in der Therapie des KRK einen Namen gemacht. Der Weg weg von der Chemotherapien zur Immuntherapie war ein ganz wichtiger Schritt. Wie erfolgreich ist diese Therapie und was erwartet uns demnächst?

**FG:** Wie oben schon kurz angesprochen sind die Immuntherapien, bzw. die Immuncheckpointblocker (ICB) im Moment nur eine Option für die Tumoren mit sogenannter Mikrosatelliteninstabilität. Bei diesen Tumoren sind diese jedoch ausgesprochen wirksam. Leider gehört die überwiegende Mehrheit der Tumoren nicht zu dieser Klasse (>85%) und sprechen daher nur in Ausnahmefällen auf ICB an. Das große Ziel wird es sein herauszufinden, wir diese große Zahl von Tumoren für eine ICB empfänglich machen können. Sollte die möglich sein, wovon ich feste überzeugt bin, wird das ein riesiger Durchbruch für die Therapie des fortgeschrittenen KRK.

**JFR:** Ungeachtet aller Fortschritte bleibt erschreckend, dass die Zahl der Neuerkrankungen immer noch bei ca. 55.000 und die der Sterbefälle bei ca. 24.000 pro Jahr liegen (RKI 2022). Daher muss der Prävention unvermindert Aufmerksamkeit geschenkt werden. Wie kann Prävention unabhängig von Fragen zu Ernährung und zur Mobilität Menschen erreichen, um ihnen einen besseren Zugang zu den vorhandenen Vorsorgemaßnahmen zu ermöglichen?

**FG:** Wie oben bereits angesprochen wird es möglicherweise nur durch noch einfachere und weniger invasive Methoden möglich sein, die Menschen zu motivieren. Zugegeben ist der okkulte Stuhltest wenig invasiv, aber schon bei der Darmspiegelung haben doch schon viele zu große

Hemmungen. Ein sensitiver und spezifischer Bluttest wäre da vielleicht zukünftig eine bessere Möglichkeit.

**JFR:** Unsere Stiftungsarbeit hat sich bisher ganz wesentlich konzentriert auf Pressemitteilungen, Internet, Veranstaltungen, Flyer und gezielte Aufmerksamkeitshöhepunkte wie den Darmkrebsmonat. Dennoch, obwohl die Öffentlichkeit von vielen Seiten versucht wird zu beeinflussen, ist die Teilnehmerate an den Darmkrebs-Screening Maßnahmen unbefriedigend. Was müsste aus Ihrer Sicht geschehen, um „Präventions-Nihilisten“ und vor allem Menschen aus sozial schwachen Bevölkerungsgruppen zu erreichen?

**FG:** Die Screening Untersuchungen müssen so niederschwellig wie möglich gemacht werden, eine Aufklärung sollte bereits in den Schulen passieren und ein aktives Ansprechen und Einladen zum Screening über Krankenkassen und/oder den Arbeitgeber wird erforderlich sein.

Herzlichen Dank für dieses interessante und aufschlussreiche Interview