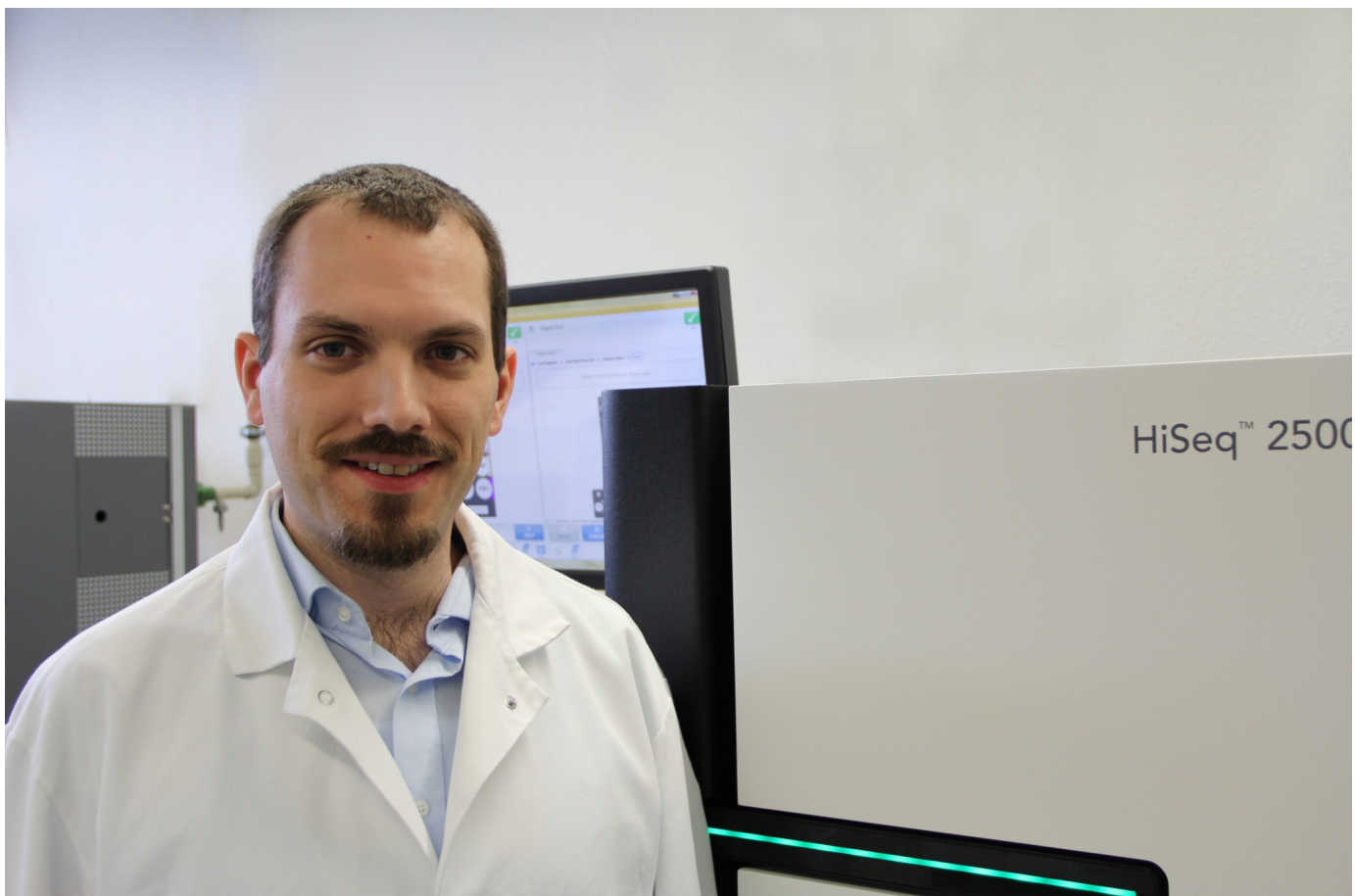


Personalisierte Tumordiagnostik per Hochdurchsatzsequenzierung

Die CeGaT GmbH (Center for Genomics and Transcriptomics) mit Sitz in Tübingen gehört weltweit zu den Vorreitern, denen es gelungen ist, humangenetische Diagnostik mit der Hochdurchsatzsequenzierung zu verbinden und für eine personalisierte Tumordiagnostik zu nutzen. Hierfür haben Wissenschaftler der Biotech-Firma eigene Diagnostik-Panels entwickelt, mit denen über 550 krebisrelevante Gene gleichzeitig untersucht werden können. Basierend auf den gefundenen genetischen Veränderungen im Tumor kann dann der behandelnde Arzt die Therapie individuell für seinen Patienten anpassen. Die personalisierte Diagnostik ist ein wesentlicher Schritt zur Unterstützung einer zielgerichteten Therapie. Dadurch können nicht nur die Heilungschancen verbessert werden. Gleichzeitig kann auch das Gesundheitswesen durch den Wegfall von nicht wirksamen Therapie-Ansätzen entlastet werden.



Bis vor Kurzem wurden Tumoren - wenn überhaupt - mittels Einzelgenanalyse nur auf ganz wenige, häufig vorkommende Mutationen hin untersucht. Mit der in den letzten Jahren entwickelten Hochdurchsatzsequenzierung ist es jetzt möglich, eine große Anzahl an Genen gleichzeitig zu untersuchen. Die innovative Technik ermöglicht es sogar, ein ganzes Genom innerhalb kürzester Zeit und im Vergleich mit herkömmlichen Methoden sehr kostengünstig zu analysieren. Die Tübinger Firma CeGaT GmbH hat diese Technologie im Jahr 2010 in die klinische Diagnostik überführt und gehört damit zu den Pionieren dieser Anwendung. Durch kontinuierliche Optimierung und Weiterentwicklung steht die Methode nun auch zur Verfügung, um für Tumorerkrankungen therapeutisch relevante Mutationen zu finden. Dr. Moritz Menzel, Tumorbiologe bei der CeGaT und verantwortlich für die Tumordiagnostik, bezeichnet dies als Durchbruch in der klinischen Diagnostik.

Verschiedene Tumor-Panels oder das komplette Exom

Die beschriebene Methode steht heute für verschiedene Erkrankungen als Diagnostik-Panel zur Verfügung. Unter einem „Diagnostik-Panel“ verstehen die Wissenschaftler eine Zusammenstellung aller Gene, die für eine bestimmte Erkrankung eine Rolle spielen. Durch regelmäßige Updates der Panels wird sichergestellt, dass sie immer dem neuesten Stand der Wissenschaft entsprechen. Bei der Entwicklung der Tumor-Panels wurde bei CeGaT zunächst eine aufwendige Literatur- und Sequenzrecherche in den gängigen Datenbanken durchgeführt. Hieraus wurden alle wichtigen Signal- und Stoffwechselwege, aber auch Kandidatengene für die Krebsentwicklung identifiziert und dann deren Sequenzen integriert. Hieraus sind zwei separate Tumor-Panels entstanden, die jetzt den behandelnden Ärzten zur Verfügung stehen: das Keimbahn-Panel und das somatische Tumor-Panel. Darüber hinaus besteht zusätzlich die Möglichkeit, das komplette Exom – also alle kodierenden Sequenzen eines Genoms – analysieren zu lassen.

Frühzeitiger Nachweis von Tumoren durch das Keimbahn-Panel

Mit dem ersten Tumor-Panel, dem sogenannten Keimbahn-Panel, werden erblich bedingte Tumorerkrankungen diagnostiziert. Dies spielt eine Rolle für Patienten, bei denen eine bestimmte Krebsart bereits in der Familie aufgetreten ist. Mit dem Nachweis der betreffenden Mutation im Krebsgen kann dann durch engmaschigere Vorsorgeuntersuchungen der Tumor möglichst frühzeitig erkannt und therapiert werden, was die Heilungschancen erhöht. Mit einem solchen Keimbahn-Panel können bis zu 97 Gene, für die ein erblich bedingtes erhöhtes Tumorrisiko bekannt ist, gleichzeitig untersucht werden. Hierfür werden lediglich einige Milliliter Blut des Patienten benötigt, aus denen die DNA gewonnen wird. Solche Analysen können aktuell für verschiedene familiär auftretende Tumoren, wie zum Beispiel Darm- oder Brustkrebs durchgeführt werden.

Individuelle Therapie durch das somatische Tumor-Panel

Mit Hilfe des zweiten Panels, dem sogenannten somatischen Tumor-Panel, wird dagegen nach genetischen Änderungen in einem bereits bestehenden Tumor gesucht. Dafür entwickelten die CeGaT-Forscher ein Panel, mit dem 551 krebisrelevante Gene gleichzeitig untersucht werden. Die gefundenen Mutationen werden anschließend analysiert und interpretiert. „Es gibt immer mehr Medikamente, die nur dann wirken, wenn im Tumor ein bestimmtes Gen verändert ist. Umgekehrt sorgen manche Mutationen dafür, dass eine Therapie schlechter oder gar nicht wirkt. Außerdem haben alle Krebsmedikamente starke Nebenwirkungen. Da ist es wichtig zu wissen, von welchem Medikament der Patient am wahrscheinlichsten profitiert“, erklärt Menzel.

Ein gutes Beispiel hierfür ist das gegen Lungen- und Brustkrebs eingesetzte Medikament Gefitinib.



Paraffinblöcke mit eingebettetem Tumorgewebe, aus dem die CeGaT-Wissenschaftler die DNA für die Untersuchung der somatischen Panels isolieren.

© CeGaT GmbH

Heute weiß man, dass Gefitinib nur dann wirkt, wenn der sogenannte EGF-Rezeptor im Tumorgewebe eine aktivierende Mutation aufweist. Andere Mutationen machen den Tumor resistent gegen das Medikament. „Von solchen Krebsmedikamenten, die nur ganz spezifisch wirken, gibt es eine ganze Reihe“, sagt der Tübinger Biochemiker.

Mit der Hochdurchsatzsequenzierung 551 Gene entschlüsseln

Für das somatische Tumor-Panel wird in den CeGaT-Labors sowohl Tumorgewebe, das bei Operationen oder Biopsien gewonnen wurde, als auch Normalgewebe aus Blutproben des betreffenden Patienten untersucht. Aus der isolierten DNA werden zunächst die zu untersuchenden Gensequenzen angereichert und dann mittels Hochdurchsatzsequenzierung vollständig entschlüsselt. Durch bioinformatische Auswertungen werden alle Variationen in der Patienten-DNA identifiziert, die von einem Referenzgenom abweichen. Anschließend werden die Varianten im Tumor und im Normalgewebe miteinander verglichen. Diese werden von den Wissenschaftlern und Fachärzten für Humangenetik der CeGaT interpretiert. Die Befunde werden dann den behandelnden Onkologen mitgeteilt. Zusätzlich zu den individuellen Ergebnissen wird auch auf entsprechende klinische Studien verwiesen. Etwa vier Wochen dauert eine solch aufwendige Analyse, bis die endgültigen Ergebnisse vorliegen.

Weniger als 5.000 Euro kostet eine Analyse der über 500 Gene. Verglichen mit einer Einzelgenanalyse, für die man mit über 1.500 bis 2.000 Euro pro Gen rechnen muss, ist das sehr kostengünstig. Und trotzdem können Untersuchungen, die per Hochdurchsatzsequenzierung gemacht werden, nicht mit den Krankenkassen abgerechnet werden. Gegenwärtig ist Deutschland eines von wenigen Ländern, in denen die Hochdurchsatzsequenzierung noch nicht von den Krankenkassen anerkannt wurde, und gerät dadurch international zunehmend ins Hintertreffen.

Dabei kosten Krebsmedikamente die Kassen sehr viel Geld. Dies sind Ausgaben, die umsonst sind, wenn die Therapie nicht anschlägt. Ganz zu schweigen von der Belastung und dem persönlichen Schicksal der Betroffenen. „Es ist zu hoffen, dass zeitnah Abrechnungsziffern für die Hochdurchsatzsequenzierung eingeführt und so die Kosten auch für somatische Tumor-Panels übernommen werden. Momentan ist vieles in Bewegung“, so Menzel.

Neue Verfahren in der Entwicklung

Die Nachfrage nach den Untersuchungen ist verständlicherweise groß. 62 Mitarbeiter hat die CeGaT momentan, und das Unternehmen wächst jeden Monat weiter. Zurzeit ist ein eigenes Unternehmensgebäude im Bau, das im Sommer 2014 bezogen werden soll. In der Abteilung Tumordiagnostik wird schon an einem weiteren neuen Verfahren gearbeitet: In einem Forschungsprojekt beschäftigen sich die Wissenschaftler damit, wie man Tumor-DNA im Blut von Patienten - sogenannte zellfreie DNA - am besten untersuchen kann. Würde ein solch sensitives Verfahren entwickelt, könnte man damit Patienten, die eine Tumorerkrankung überstanden haben, regelmäßig überwachen, um sofort handeln zu können, falls der Tumor wiederkommt. Ebenso könnte man auch das Ansprechen auf eine Therapie verfolgen. Ein solches Verfahren wäre sensitiver als jede computertomografische Untersuchung, die gegenwärtig die Methode der Wahl zur Überwachung ist.

Fachbeitrag

17.02.2014

pbe

BioRegio STERN

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Dr. Moritz Menzel

CeGaT GmbH

Panel Diagnostics

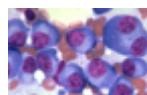
Paul-Ehrlich-Str. 17

72076 Tübingen

Tel.: 07071 56544-153

E-Mail: Moritz.Menzel(at)cegat.de

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Krebstherapie und Krebsdiagnostik



**TRANSFERRING CODE
TO DIAGNOSIS**