

ROBERT - KOCH - STIFTUNG e . V .

Nachdruck nur mit
Genehmigung der
Robert-Koch-Stiftung e.V.

Laudatio

anlässlich der Verleihung des Robert-Koch-Preises 2005

an **Brian J. Druker**

Howard Hughes Medical Institute,
Jeld-Wen Chair of Leukemia Research,
Portland / USA

von Volker Diehl

Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats

Vorsitzender:
Dr. G. Vita
Vorsitzender des Aufsichtsrats
Schering AG

Stellv. Vorsitzender:
Prof. Dr. B. Fleckenstein
Leiter des Instituts für
Klin. u. Mol. Virologie
Universität Erlangen-Nürnberg

Schatzmeister:
Dr. M. Kohlhaussen
Vorsitzender des Aufsichtsrats
Commerzbank AG

Schriftführer:
Dr. W. Wenninger
eh. Mitglied des Vorstands
Bayer AG

Beisitzer:
Ministerialdirigent
Dr. V. Grigutsch, BMGS
Prof. Dr. S.H.E. Kaufmann
Direktor am Max-Planck-Institut
für Infektionsbiologie

Mit dem Robert Koch Preis 2005 ehren wir heute den Pionier der molekularen Krebstherapie, den Wissenschaftler, Internisten, Hämatologen und Onkologen **Dr. Brian Druker aus Portland/ Oregon/ USA.**

Brian Druker erhält diese Ehrung für seinen bahnbrechenden Erfolg, als er als erster Wissenschaftler zeigen konnte, dass kleine Moleküle in der Lage sind, das unkontrollierte Krebswachstum zu stoppen. Brian Druker und seinen Mitarbeitern gelang zum ersten Mal in der Geschichte des Kampfes gegen den Krebs, gezielt durch ein kleines Molekül Krebszellen abzutöten und das Wachstum neuer bösartiger Zellen zu verhindern. Es gelang ihm nämlich ein durch Fusion zweier Gene kodiertes Eiweiß auszuschalten, das zu unkontrolliertem Wachstum von Leukämiezellen führte. Und um diesen für die meisten Krebsforscher und Krebstherapeuten seit langem gehegten Traum zu erfüllen, war Brian Druker sogar in der Lage, dieses therapeutische Wunder mit Tabletten zu erreichen, die der Patient fast ohne die für die Krebstherapie typischen toxischen Nebenwirkungen nur schlucken musste! In einer ersten klinischen Studie zeigten 53 von 54 (98%) Patienten mit der Diagnose einer Chronischen Myeloischen Leukämie einen fast vollständigen Rückgang der Krebs Symptome und eine fast totale Vernichtung der Leukämiezellen. Und dieser Erfolg hielt mehr als 4 Jahre an und nur 4% der Patienten zeigten pro Jahr ein Wiederauftreten des Tumors, ein Ereignis, das mit der konventionellen Therapie weit häufiger auftritt.

Wie kam es zu diesem Erfolg?

Im Folgenden will ich einen kurzen Rückblick auf die Ereignisse geben, die geprägt wurden durch zwei Phänomene, die ein erfolgreicher Wissenschaftler braucht und die Brian Druker zu Gebote standen:

1. hohe wissenschaftliche Expertise und Kompetenz, und
2. Fortune, um im richtigen Augenblick das entscheidende Experiment mit dem richtigen Substrat an der richtigen Targetzelle durchführen zu können.

Wissenschaftler der Firma Novartis unter Leitung von Nicholas Lydon und Alex Matter synthetisierten Substanzen, von denen man sich eine Hemmung bestimmter Tyrosinkinase und damit des Krebswachstums erwartete. Brian Druker hatte das Glück, diese Substanzen in seinem Labor seit 1993 testen zu können. Dabei zeigte sich, dass eine bestimmte Testsubstanz, STI571, oder wie sie später genannt wurde Imatinib, oder mit dem Handelsnamen Glivec, eine besonders hohe selektive Inhibition der einen tumorspezifischen Kinase hatte, die das Zellwachstum von Krebs- und Leukämiezellen verursachen. Imatinib tötete in der in vitro Kultur und in Tumor-tragenden Testtieren selektiv die Leukämiezellen, die das BCR/Abl Gen

exprimierten, das durch chromosomale Fusion und damit Fehlregulation für die Umwandlung der normalen Blutzelle zur malignen Leukämiezelle verantwortlich war. Das Besondere an dieser Beobachtung war, dass Brian Druker eine Substanz gefunden hatte, die nicht irgendein unwichtiges, wenn auch fehlgesteuertes Molekül ausschaltete, sondern genau das zentrale pathogenetische Prinzip gezielt traf, das die Transformation zur bösartigen Krebszelle verursachte.

Eine Serie von klinischen Studien an Patienten mit Chronisch Myeloischer Leukämie bestätigten diese aufregenden präklinischen Daten und demonstrierte in beeindruckender Weise, dass diese orale, wenig toxische, nur auf die Krebszelle selektiv gerichtete Therapie den konventionellen, nebenwirkungsreichen Regimen mit Zytostatika und Interferonen weit überlegen war.

Aber damit nicht genug – und deshalb sprach ich von Fortune – Imatinib inhibierte nicht nur die Kinase des BCR-ABL gens bei der Chronischen Myeloischen Leukämie, sondern hemmte auch die Wirksamkeit einer weiteren Tyrosinkinase, die die Proliferation einer seltenen, sehr bösartigen und therapie- resistenten Krebsart des Magen-Darm-Traktes induzierte. Auch bei diesem Tumor konnte mit der oralen Therapie mit Imatinib ein bis dahin nie gesehener therapeutischer Erfolg erzielt werden.

War es nun ausschließlich Fortune, dass Brian Druker diese bahnbrechenden Erfolge erzielte oder was war die besondere persönliche Leistung des heute mit dem Robert Koch Preis Geehrten?

Als Robert Koch Ende des 19. Jahrhunderts seine Ideen zur mikrobiellen Verursachung von akuten Infektionskrankheiten darlegte und die Beweise für seine Theorien erbrachte, war der Weg zu der Behandlung und auch weitgehenden Überwindung der damals vorherrschenden Schrecken dieser meist tödlichen Erkrankungen mittels Antibiotika, Fungostatika und Virostatika abzusehen. Am Anfang des 21. Jahrhunderts erleben wir eine parallele Entwicklung bei einer heute vorherrschenden chronischen Erkrankung: dem Krebs. Man erkannte zunehmend, dass genetische Defekte, Mutationen und aberrante Moleküle für die Entstehung und das Wachstum von Krebs hauptsächlich zuständig sind. Es liegt daher nahe, diese pathologischen Vorgänge mittels molekularer und gentechnologischer Eingriffe wieder rückgängig zu machen oder zumindest ihre Auswirkungen zu inhibieren.

Und genau da setzt die Pionierleistung von Brian Druker an: durch seine konsequenten, zielgerichteten, auf jahrelangen experimentellen Laborerfahrungen beruhenden Arbeiten, war es ihm als Erstem möglich, nicht nur an diesen Weg zu glauben, sondern ihn auch experimentell und klinisch zu gehen. Und das zu einem Zeitpunkt, als die meisten Krebsforscher und Therapeuten wegen vielfältiger

Negativergebnisse kaum noch an die Verwirklichung der gezielten, molekularen
Krebstherapie zu glauben wagten!

Brian Druker hat als „*bridge person*“ in enger Verbindung zu seinen Patienten ein neues Tor der zukünftigen Krebstherapie mit dem „Proof of Principle“ aufgestoßen, dem jetzt schon eine fast unübersehbare Zahl von Arbeiten an Molekülen bei anderen Tumoren gefolgt sind, die hoffen lassen, dass die Ära der ungezielten toxischen Chemo-Radiotherapie in einigen Jahren überwunden sein könnte.

Brian Druker ist, wie Sie sehen, noch sehr jung und berechtigt zu der Hoffnung auf weitere bahnbrechende Erfolge! Er ist Arzt und Wissenschaftler, hat nie seinen Kontakt zu seinen Patienten verloren, aber auch nie die Basis wissenschaftlicher Arbeit im Labor verlassen, die jedem Arzt eine besondere Autorität und Authentizität verleiht. Brian Druker ist Hämatologe und Onkologe, Leiter der Abteilung für bösartige Bluterkrankungen, Professor für Innere Medizin und gleichzeitig leitender Wissenschaftler an dem Howard Hughes Medical Institute an der Oregon Health and Science University (OSHU) in Portland.

Seine Ausbildung als Internist und Onkologe hat er an der Harvard Medical School und am Dana Farber Cancer Center in Boston, Massachusetts absolviert. Seine multiplen Ehrungen und Auszeichnungen teilen sich auf in eine Prä- und in eine Post-Imatinib-Ära:

1976-1977 3 Preise

1997-2004 32 Ehrungen und Preise von denen ich nur die namhaftesten erwähnen möchte:

1999 Discovery Award, Oregon Health Sciences Foundation

2000 Lifetime Achievement Award, The Leukemia and Lymphoma Society, Washington,

2002 Pioneer of Survivorship Carpe Diem Award, Lance Armstrong Foundation,

2003 Medal of Honor, American Cancer Society,

2003 Member National Academy of Sciences, Institute of Medicine

Brian Druker ist Mitglied vieler angesehener amerikanischer und internationaler Fachgesellschaften und Mitglied in vielen Herausgeber-Stäben international angesehener Zeitschriften wie: Cancer Cell, Cell Cycle oder Molecular Cancer Therapeutics. Sein wissenschaftliches Oevre umfasst 179 Originalarbeiten, ausschließlich in international hoch angesehenen Zeitschriften veröffentlicht. Sein derzeitiges Interesse und Laborarbeit richten sich in erster Linie auf die Frage, warum nicht alle Tumorzellen mit Imatinib abgetötet werden und welches die molekularen Mechanismen der Resistenzentwicklung und deren Überwindung sind

und warum es das Phänomen der molekularen Persistenz gibt, bei dem eben der Bodensatz von Tumorzellen nach effektiver Therapie übrig bleibt, der letztlich das Schicksal des Patienten entscheiden kann.

Brian, sorry that I did not make myself understood for you since you were the most important person of this Laudatio but I can translate it for you later if you wish!
Brian let me summarize with a few words what I said:

Your work with Imatinib and the success with the inhibition of the tyrosine kinases, the driving forces of many malignant processes have given back to us the oncologists the faith in molecular targeted therapy which we all some years ago were about to loose!

Brian, thanks for the work you have done and thanks that you have demonstrated generations of young scientists to come that hard and enduring work in the lab and in clinical trials will build the bridge between innovative science for the advent of new edge breaking inventions and the help for our patients that still in the year 2005 suffer under the burden of most of their cancer diseases and I hope you and your group and many other investigators will find the new Glivecs for the most killing cancers like breast cancer, lung cancer and colo-rectal cancers.

We are proud to have such a worthy and distinguished laureate, as we honor today with the Robert Koch Preis 2005.