

1.2020  
ein  
blick



Zucker und Krebs

**dkfz.**

DEUTSCHES  
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM  
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT



Forschen für ein Leben ohne Krebs



# Inhalt

## Liebe Leserinnen und Leser,

zurück zur Normalität! Für viele Menschen weltweit ist das im Moment vermutlich der größte Wunsch. Eine Personengruppe, die von den Folgen der COVID-19-Pandemie besonders betroffen ist, sind Krebspatientinnen und -patienten. Für sie bedeutet Normalität nicht zuletzt, dass ihre Therapie wie geplant stattfindet oder dass sie zur Nachsorge gehen können. In den vergangenen Monaten war das nicht immer möglich. Die Versorgung von Krebspatienten dürfe jedoch nicht vernachlässigt werden, betonen die Experten. Sie raten außerdem dringend dazu, auch während der Corona-Krise Beschwerden abklären zu lassen und zur Früherkennung zu gehen. Denn Zeit ist im Kampf gegen diese tückische Krankheit ein wichtiger Faktor. Deshalb darf sich auch die Krebsforschung keine Pause erlauben. So haben die Forscherinnen und Forscher des DKFZ in den letzten Wochen trotz schwieriger Umstände ihre Projekte vorangetrieben – sei es unter strengen Sicherheitsvorkehrungen im Labor oder im Homeoffice.

Häufig stehen dabei Gene oder Proteine im Fokus der Forscher. Doch auch Zuckermoleküle spielen im Körper eine nicht zu unterschätzende Rolle – ihnen möchten wir uns in diesem Heft widmen. Die meisten Menschen denken beim Wort Zucker wahrscheinlich nur an den verführerisch süßen Energielieferanten. Doch hinter dem Begriff verbirgt sich eine Vielzahl unterschiedlicher Biomoleküle, ohne die Leben nicht möglich wäre. Zellen sind auf ihrer Außenseite von Zuckerstrukturen geradezu übersät. Solche Moleküle nehmen zum Beispiel Einfluss auf den Zusammenhalt eines Zellverbandes und tragen zur gegenseitigen Erkennung bei. All das ist bei den meisten Krebserkrankungen von großer Bedeutung. Und natürlich ist Zucker auch ein vieldiskutierter Bestandteil unserer Ernährung. Wir gehen der Frage nach, ob hier für Krebspatienten besondere Regeln gelten.

Eine interessante Lektüre wünscht Ihnen

*Frank Bensch*

- 4 News
- 6 Abteilungsporträt:  
Ermittler in Sachen Immunsystem
- 10 Zucker – mehr als süß
- 12 Ein dynamisches Geflecht
- 16 KID: Zucker und Krebs
- 18 Krebszellen auf veränderten Stoffwechselwegen
- 22 Dekade gegen Krebs: Erfolgreiche erste Etappe
- 24 NCT: Warum der Wächter nicht eingreift
- 26 Spenden: Neue Hoffnung geben
- 28 DKTK: Angriff von zwei Seiten
- 30 Preise
- 31 Impressum



16



6

6

### ABTEILUNGSPORTRÄT

Die Abteilung B-Zell-Immunologie erforscht das körpereigene Abwehrsystem. Insbesondere die Rolle von Antikörpern möchten die Wissenschaftler besser verstehen.

16

### ZUCKER UND KREBS

In den Medien und auch in Studien zu Krebs findet das Thema Zucker seit Jahren große Aufmerksamkeit. Doch was ist dran an Meldungen wie „Zucker füttert Krebszellen“?

22

### ERFOLGREICHE ETAPPE

Im Januar 2019 startete die „Nationale Dekade gegen Krebs“. Nach einem Jahr zogen das Bundesforschungsministerium und seine Partner eine erste positive Bilanz.

# Corona und Krebs

## Individuelle Beratung des Krebsinformationsdienstes war so gefragt wie nie.

Die COVID-19-Pandemie hat viele Krebspatienten und ihre Angehörigen verunsichert: Soll ich mich angesichts der drohenden Ansteckungsgefahr behandeln lassen? Kann die Therapie überhaupt wie geplant stattfinden? Rund 4.200 Anfragen erreichten den Krebsinformationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrums im März – ein Drittel mehr als im gleichen Monat des Vorjahres. Der Informationsdienst hat darauf umgehend reagiert und unter anderem das Team der Ärztinnen und Ärzte aufgestockt sowie die wichtigsten Fragen und Antworten zu Corona und Krebs auf die Website gestellt.

Auch wenn sich im Laufe des Aprils das Anfragevolumen weitgehend normalisiert hat, beschäftigte das Thema Corona und Krebs immer noch jeden vierten Ratsuchenden. Um einen schnellen Dialog zusätzlich zu Telefon und E-Mail zu ermöglichen, rief der Krebsinformationsdienst daher einen Live-Chat ins Leben. Wichtigste Frage auf allen Informationskanälen: Wie groß ist das Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf bei Krebs? Darüber hinaus suchten viele Menschen Rat wegen eines verschobenen oder abgesagten Termins für eine krebsdiagnostische Untersuchung oder die Durchführung einer Krebstherapie. „Im Mai erreichten uns zu diesem Themenbereich immer noch Fragen, aber mit abnehmender Tendenz“, so Susanne Weg-Remers, Leiterin des Krebsinformationsdienstes.

Anfang Juli wurde der Corona-Chat eingestellt, da zunehmend andere Themen in den Vordergrund rückten. „Die Erfahrung mit dem Chat hat uns aber gezeigt, wie relevant diese zusätzliche Möglichkeit ist, um mit Patienten und Angehörigen schnell und unkompliziert in Kontakt zu treten. Unser Angebot in diese Richtung weiter ausbauen zu können, wäre ein wichtiger Schritt“, so Weg-Remers. Vor diesem Hintergrund findet von

August bis Oktober 2020 unter dem Motto „Chatfunding – wir brauchen eure Unterstützung“ eine Spendenaktion statt.

### Corona Task Force

Zu beobachten war außerdem, dass viele Patientinnen und Patienten Sorge hatten, sich beim Arztbesuch mit dem Virus anzustecken und daher lieber gar nicht erst dorthin gingen. Keine gute Entscheidung, denn: „Krebs nimmt keine Rücksicht auf die Corona-Krise! Patienten sollten daher keinesfalls zögern, verdächtige Symptome abklären zu lassen“, appellierte Michael Baumann, Vorstandsvorsitzender des DKFZ und Mitbegründer der Corona Task Force, die zu Beginn der Krise vom DKFZ, der Deutschen Krebshilfe und der Deutschen Krebsgesellschaft gegründet wurde.

Die Task Force hat es sich zur Aufgabe gemacht, Versorgungsengpässe und -einschränkungen bei Krebspatienten frühzeitig zu erkennen und den Dialog mit politischen Entscheidungsträgern zu suchen. Die Auswertung der durch die Task Force durchgeführten Umfragen zeigt, dass sich die onkologische Versorgungssituation nach den über drei Monate anhaltenden Einschränkungen mittlerweile verbessert und weitestgehend normalisiert hat. An den meisten Standorten wurde der Betrieb der Forschungslabore wieder hochgefahren. Dadurch konnten neue klinische Studien initiiert und die Patientenrekrutierung aufgenommen werden. Trotzdem befürchten Baumann und seine Kollegen der Task Force als Langzeitfolge eine steigende Zahl krebsbedingter Todesfälle, sollte die Bugwelle dringlich anstehender Untersuchungen und aufgeschobener Behandlungen nicht weiter abgebaut werden.



Informationen zu  
COVID-19 und Krebs:

**Krebsinformationsdienst des DKFZ**  
0800/420 30 40  
krebisinformatiionsdienst@dkfz.de

**INFONETZ KREBS der Deutschen Krebshilfe**  
0800/80 70 88 77  
krebshilfe@infonetz-krebs.de



## Darmkrebs: Vorsorge ans Risiko anpassen

Bei **1 von 10 Teilnehmern** einer DKFZ-Studie im Alter von 40 bis 54 Jahren war **mindestens ein direkter Verwandter an Darmkrebs erkrankt**.

Für diese Personen steigt das eigene Darmkrebsrisiko um das **2-4fache** – abhängig vom Alter, in dem der Verwandte erkrankte, und ob es mehrere Fälle in der Familie gab.

Die Darmkrebsvorsorge wird bei familiärer Vorbelastung bereits ab einem Alter **von 40 Jahren** empfohlen.

Jedoch hatte **knapp die Hälfte** der Studienteilnehmer mit einem Darmkrebsfall in der Familie die Früherkennung noch nicht in Anspruch genommen.

DKFZ-Forscher um Korbinian Weigl und Hermann Brenner befragten für die aktuelle Studie mehr als 28.000 Personen aus München, Dresden und Stuttgart.

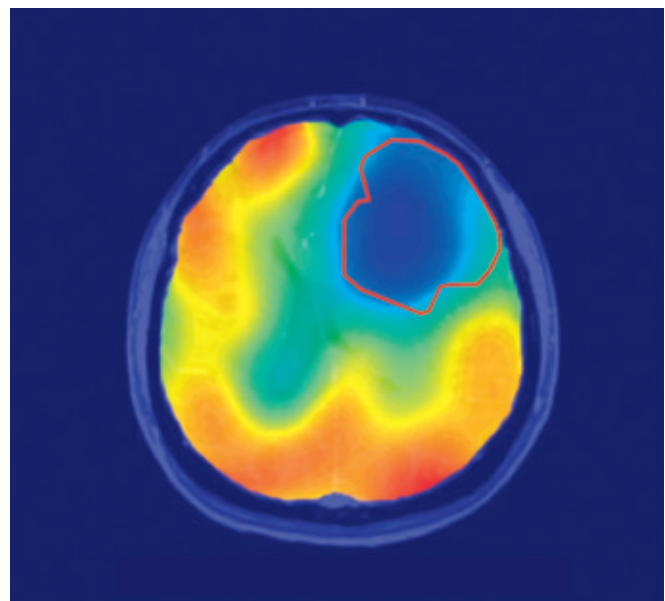
Innerhalb des Tumoreals (rot umrandet) ist der Umsatz von Sauerstoff reduziert. Das neue MRT-Verfahren zeigt diesen Bereich als dunkle Fläche.



## Krebs mit Sauerstoff sichtbar machen

Ein neu entwickeltes bildgebendes Verfahren soll die Diagnostik von Hirntumoren verbessern. Es nutzt dazu eine Besonderheit des Tumorstoffwechsels.

Anders als gesunde Zellen bevorzugen Tumorzellen einen sauerstofffreien Stoffwechsel, um Energie zu gewinnen. Einem Forscherteam um den Physiker und Arzt Daniel Paech vom DKFZ ist es gelungen, diese Besonderheit im Magnetresonanztomographen (MRT) sichtbar zu machen. Die neue Technik basiert auf dem Einsatz einer besonderen Form des Sauerstoffs:  $^{17}\text{O}_2$ , ein stabiles, nicht radioaktives Isotop, das auch in der Atemluft in kleinen Mengen vorhanden ist. Die Probanden atmen das Molekül jedoch in angereicherter Form ein. Überall dort, wo im Körper Sauerstoff verstoffwechselt wird, lässt sich anschließend an Wasserstoff gebundenes  $^{17}\text{O}_2$  im Magnetfeld des MRT nachweisen. Während dann gesundes Gewebe, in dem viel Sauerstoff umgesetzt wird, im Bild hell erscheint, zeigt sich Tumorgewebe als dunkler Fleck. Die Methode könnte in Zukunft die aus einer klassischen MRT resultierenden strukturellen Bilddaten um Informationen zum Stoffwechsel ergänzen und dadurch die Diagnostik und Charakterisierung von Hirntumoren weiter verbessern. Vor einer Zulassung müssen nun klinische Studien den Nutzen des Verfahrens unter Beweis stellen. Angereichertes  $^{17}\text{O}_2$  ist zudem noch sehr teuer, was sich jedoch bei einer Produktion in größerem Maßstab ändern könnte.



A portrait of a woman with long, light brown hair, smiling slightly. She is wearing a dark navy blue jacket over a grey turtleneck sweater. The background is a solid orange color on the left and a window with white blinds on the right. The text 'ERMITTLER IN SACHEN IMMUNSYSTEM' is overlaid in large white letters on the left side of the image.

# ERMITTLER IN SACHEN IMMUNSYSTEM

## Hedda Wardemann und ihre Mitarbeiter erforschen das körpereigene Abwehrsystem. Insbesondere die Rolle von Antikörpern möchten sie besser verstehen, um zum Beispiel neue Therapien gegen Krebs und andere Krankheiten zu entwickeln.

**E**in Roboterarm pipettiert mit größter Präzision und hoher Geschwindigkeit Flüssigkeiten in die winzigen Vertiefungen kleiner rechteckiger Kunststoffplatten. Anschließend untersuchen bis zu 20 Analysemaschinen zeitgleich die zahlreichen Proben, um dann große Mengen genetischer Daten zu liefern, die wiederum mit eigens dafür entwickelter Software ausgewertet werden. Hochdurchsatz-Analysen nennen die Forscher das, was in der Abteilung B-Zell-Immunologie am DKFZ inzwischen Alltag ist und den Forschern nicht nur viel Zeit spart, sondern vor allem auch eine ganz neue Herangehensweise ermöglicht.

Das 15-köpfige Team um Hedda Wardemann nutzt die Technologie, um einen speziellen Immunzelltyp zu untersuchen: die B-Zellen. Diese bilden gemeinsam mit den T-Zellen das Fundament des adaptiven oder erworbenen Immunsystems. T-Killerzellen greifen ihren Gegner direkt an. B-Zellen hingegen produzieren Antikörper, die sich an Viren, Bakterien und andere Fremdkörper heften. Die Eindringlinge verraten sich durch charakteristische Molekülstrukturen, sogenannte Antigene, die nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip den Gegenpart zu den Antikörpern bilden. Erkennt das Immunsystem potenziell gefährliche Antigene, wird es aktiv. Sobald dann ein Krankheitserreger markiert ist,

bekämpft ihn das Immunsystem. Bei Krebs, Infektionen und Autoimmunerkrankungen kommen Antikörper inzwischen auch als Medikamente zum Einsatz. In der Therapie von Blutkrebs nutzt man Antikörper beispielsweise, um die entarteten Zellen für die Immunabwehr zu markieren. Bei der Behandlung solider Tumoren setzen Ärzte sie ein, um die körpereigene Immunantwort gezielt zu verstärken.

### Vernachlässigte B-Zellen

Lange Zeit standen vor allem T-Zellen im Rampenlicht der immunologischen Forschung. Hedda Wardemann erinnert sich: „Während meines Biologiestudiums bestand die immunologische Literatur ganz überwiegend aus Artikeln über T-Zellen.“ Das war Mitte der 1990er Jahre. Die junge Studentin faszinierten allerdings die weniger beachteten B-Zellen. Für ihre Doktorarbeit untersuchte sie, wie sich B-Zellen in Mäusen entwickeln.

Nach ihrer Promotion wechselte Wardemann von Freiburg nach New York an die Rockefeller University. Dort entwickelte sie gemeinsam mit Kollegen ein neues Verfahren, mit dem sich Antikörper einzelner B-Zellen charakterisieren lassen. Diese Arbeiten sollten den Grundstein für die weitere Karriere der Forscherin legen. Noch heute benutzt ihre Abteilung die gleiche Analyseverfahren, wenngleich in

einer wesentlich verbesserten Variante und mit höherem Durchsatz. Das Team kann dadurch beispielsweise untersuchen, wie sich das Antikörperrepertoire gesunder und kranker Menschen unterscheidet. Die Wissenschaftler möchten verstehen, wie der Kontakt mit Antigenen die Zusammensetzung des Antikörperpools beeinflusst und was das wiederum für den Schutz vor Krankheiten bedeutet.

„Bei unseren Analysen versuchen wir insbesondere auch solche Antikörper zu identifizieren, die womöglich therapeutisches Potenzial haben“, erklärt Wardemann.

Unlängst stießen sie etwa auf einen ganz außergewöhnlichen Kandidaten: Er macht gleich mehrere Varianten des Klebsiella-Bakteriums unschädlich. Das überraschte die Forscher, da Antikörper sehr spezifisch sind. „Dieser Antikörper bindet an eine kleine Zuckerstruktur, die sich auf verschiedenen Varianten dieser Klebsiella-Bakterien und auch auf weiteren Krankheitserregern befindet“, berichtet die Immunologin. Komplexe Zuckerverbindungen finden sich bei praktisch allen Lebewesen auf der Oberfläche ihrer Zellen. Sie spielen bei der Kommunikation und gegenseitigen Erkennung eine wichtige Rolle.

Nun gilt es zu testen, ob sich der „Universal-Antikörper“ therapeutisch nutzen lässt. Klebsiella pneumoniae stellt für Gesunde meist kein Problem dar. Bei immungeschwächten Menschen kann sich

das Bakterium jedoch stark vermehren und lebensbedrohliche Krankheiten verursachen. Außerdem ist es zunehmend resistent gegen Antibiotika. Sofern er sich in klinischen Studien bewährt, könnte der Antikörper also zukünftig eine neue Option für die Behandlung darstellen. Er hätte gegenüber Antibiotika den Vorteil, dass er spezifisch wirkt und die „guten“ Bakterien im Körper verschont.

### Antikörperanalyse und -fahndung

Hochdurchsatz geht mit großen Datenmengen einher. Neben der Geräteinfrastruktur greift die Abteilung deshalb auch auf bioinformatische Werkzeuge zurück. Eine auf die Fragestellungen der Forscher zugeschnittene Analysepipeline und eine Datenbank ermöglichen es, die Baupläne der Antikörper bei vielen einzelnen Zellen parallel und weitgehend automatisiert zu bestimmen. Dieses Vorgehen bietet insbesondere in Anbetracht der schier endlosen Diversität der Antikörper enorme Vorteile. Die Experten schätzen, dass der menschliche Körper bis zu 100 Billionen unterschiedliche Varianten von Antikörpern bilden kann. Diese Vielfalt stellt sicher, dass das Immunsystem möglichst jede Molekülstruktur, mit der es konfrontiert wird, erkennen kann.

In der Abteilung betreuen und optimieren Christian Busse und zwei weitere Mitarbeiterinnen die Plattform. Der Mediziner arbeitete bereits als Postdoktorand am Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie mit Wardemann zusammen, wo die Wissenschaftlerin nach ihrer Zeit in den USA eine eigene Forschungsgruppe aufgebaut hatte. Im Jahr 2014 wechselte Wardemann schließlich gemeinsam mit sechs Mitarbeitern ans DKFZ.

Busse beschäftigt momentan besonders die Frage, wie man die umfangreichen Daten zu den Antikörpern optimal nutzen kann. „Wir entwickeln zum Beispiel Techniken, um die Daten sinnvoll zu strukturieren und zu speichern“, erzählt er. Dazu programmieren Busse und zwei weitere Mitarbeiter die passenden Softwarepakete. Zusammen mit anderen Forschungseinrichtungen will er eine auf einheitlichen Standards basierende Dateninfrastruktur etablieren. Die Forscher können Daten dann einfacher teilen, was wiederum unabhängige Auswertungen ermöglicht. Dabei solle aber gewährleistet bleiben, dass jedes Institut die Hoheit über die eigenen





Daten behält, erläutert Busse. Auch ein weiteres Problem würde man damit lösen: „Es wird nicht eine gigantische Datenbank geben, die irgendwann an ihre Grenzen hinsichtlich Kapazität und Performance kommt.“

## T-Zellrezeptoren

Da die Antikörperantworten stets auf einem Zusammenspiel von B- und T-Zellen beruhen, hat das Team die Analyseplattform dahingehend weiterentwickelt, dass sich damit auch die Rezeptorstrukturen von T-Zellen bestimmen lassen. Diese Proteine sind ebenfalls in der Lage, spezifisch Antigene zu erkennen. Binden Antigene an einen passenden Rezeptor, wird die T-Zelle aktiviert und eine Immunantwort eingeleitet. Wardemanns Team hat nun einen Weg gefunden, T-Zell-Rezeptoren im Labor gentechnisch nachzubauen und auf ihre Spezifität zu testen. Maßgeblich an diesem Projekt beteiligt ist die Doktorandin Ilka Bartsch. „Eine solche Analyse erlaubt Rückschlüsse auf die Qualität von T-Zell-Antworten. Anhand der Anzahl erregerspezifischer T-Zell-Rezeptoren können wir zum Beispiel die Wirksamkeit von Impfungen überprüfen“, erklärt die Biowissenschaftlerin. In ihrer Doktorarbeit vergleicht sie die T-Zell-Antworten im Blut von Teilnehmern einer Malariaimpfstudie: Wie genau reagiert das Immunsystem auf einen Impfstoff? Eine genauere Charakterisierung der erregerspezifischen Antwort soll helfen, zukünftige Schutzimpfungen zu entwickeln. „Es gilt etwa herauszufinden, welche Proteine des Erregers eine besonders gute T-Zell-Antwort hervorrufen und daher in einem Impfstoff enthalten sein sollten“, so Bartsch.

Das übergeordnete Ziel solcher Forschungsprojekte ist es, die menschlichen T- und B-Zell-Immunantworten besser zu verstehen. „Das ist die Voraussetzung dafür, neue Therapieansätze zu entwickeln“, meint Wardemann. „Wir wollen irgendwann T- und B-Zell-Immunantworten gezielt beeinflussen können, um damit vor Krankheiten zu schützen oder sie zu bekämpfen.“ Besonders bei Krebspatienten erhofft sich Wardemann durch ihre Analysen neue Erkenntnisse, auf deren Basis künftig neue personalisierte Immuntherapien entwickelt werden können. Wegen der Komplexität des Systems ist diese Arbeit mühsam, und der Erfolg braucht oft Jahre.



Das Team von Hedda Wardemann untersucht Antikörperantworten: Wie verändert sich etwa das Antikörper-Repertoire, nachdem das Immunsystem Kontakt mit einem Krankheitserreger hatte? Die Forscher, hier Ilka Bartsch (oben) und Rajagopal Murugan, nutzen dazu eine Plattform, die es ihnen erlaubt, Antikörper-Gene in einem Hochdurchsatzverfahren zu untersuchen.

Die Aussichten auf Therapieanwendungen motivieren Wardemann dennoch jeden Tag und bestätigen sie in ihrer Berufswahl. Denn: Ursprünglich wollte sie nach der Doktorarbeit Patentanwältin werden. Dass sie in New York der Wissenschaft noch eine Chance gab, hat sie jedenfalls nicht bereut.

# ZUCKER – MEHR ALS SÜSS

Neben Proteinen, Lipiden und Nukleinsäuren sind Zucker die vierte große Gruppe der Biomoleküle, die in Lebewesen vorkommen. In der Fachsprache werden die Zuckermoleküle häufig als Glykane bezeichnet. Geht es um die Ernährung, ist meist von Kohlenhydraten die Rede. Die Grundbausteine solcher Moleküle sind Einfachzucker wie Glukose, Fruktose oder Galaktose. Sie können zu unterschiedlich langen Ketten verknüpft werden. So gibt es Moleküle aus zwei Bausteinen, wie den Milchzucker, sie können sich aber auch aus mehreren Tausend Einfachzuckern zusammensetzen.

Das ist zum Beispiel beim Glykogen der Fall, einer Speicherform der Glukose, die in der Leber und den Muskeln gebildet wird. Zucker spielen aber nicht nur beim Energiehaushalt eine Rolle: Mit ihren vielfältigen Molekülstrukturen nehmen sie auch Einfluss auf die Faltung und den Transport von Proteinen, die Signalübertragung sowie auf zahlreiche weitere biologische Prozesse.

## Glykane und Krebs

Wie bei gesunden Zellen sind auch bei Krebszellen an zahlreiche Proteine und Lipide Zucker gebunden. Doch es gibt Unterschiede: Die Zuckerketten sind teils kürzer als üblich, in anderen Fällen sind sie stärker verzweigt, und speziell die Enden der Ketten sind oft verändert. Solche Modifikationen haben konkrete Folgen: So kann sich etwa der Zusammenhalt zwischen Zellen erheblich verringern, wenn veränderte Zuckerstrukturen in der Zellmembran die gegenseitige Bindung schwächen. Krebszellen können sich dann leichter aus dem Zellverband lösen und in benachbartes Gewebe einwachsen. Da sich besonders viele Glykoproteine und Glykolipide auf der Außenseite der Zellmembran befinden, spielen sie gerade im Kontakt mit anderen Zellen eine wichtige Rolle. Die Zucker beeinflussen unter anderem, wie Signale von außen verarbeitet werden, und sie sind auch für die Interaktion mit Immunzellen wichtig. Man geht heute davon aus, dass veränderte Glykane an vielen Stellen Einfluss auf eine Krebserkrankung nehmen – vom unkontrollierten Wachstum bis zur Metastasierung.

## Schon gewusst?

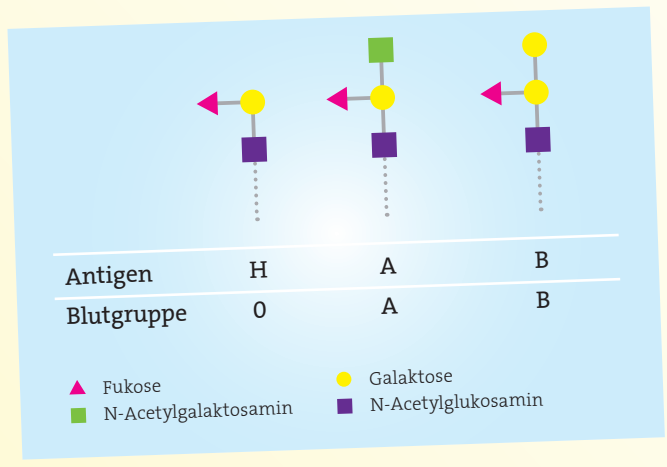
**Das auf der Erde am häufigsten vorkommende Biopolymer ist eine Zuckerverbindung: die Zellulose.** Sie besteht aus langen Ketten von Glukosemolekülen und ist der Hauptbestandteil pflanzlicher Zellwände. Pflanzen produzieren jedes Jahr viele Milliarden Tonnen Biomasse, den größten Anteil daran stellt die Zellulose.

**An mehr als die Hälfte der menschlichen Proteine sind Zuckerketten gebunden.** Fachleute sprechen dann von Glykoproteinen. Die Zucker verändern die physikalischen Eigenschaften der Proteine und tragen zum Beispiel zu deren Löslichkeit bei. Außerdem verlängern sie die Lebensdauer der Proteine, indem sie den Abbau durch Enzyme erschweren. In der genauen Zusammensetzung der Zuckerstrukturen liegen zudem Informationen: Sie spielen unter anderem bei der Interaktion zwischen Zellen eine wichtige Rolle.

**Aus einer Kombination von drei verschiedenen Zuckerbausteinen lassen sich mehr als 27.000 unterschiedliche Strukturen aufbauen.** Diese Vielfalt wird unter anderem dadurch möglich, dass sich die Einzelbausteine an mehreren Punkten ihrer Molekülstruktur miteinander verbinden können. Zum Vergleich: Auch bei Proteinen oder in der DNA ist die Reihenfolge der Bausteine variabel, die Art der Verknüpfung ist jedoch immer gleich.

## Ein Zucker entscheidet – die Blutgruppen

Es sind spezielle Zuckermoleküle, die über die Blutgruppe eines Menschen entscheiden. Die Zucker sind mit Proteinen und Lipiden auf der Oberfläche der roten Blutkörperchen verbunden. Da das Immunsystem gegen solche Molekülstrukturen Antikörper bilden kann, bezeichnet man sie auch als Antigene. Beim AB0-Blutgruppensystem gibt es drei verschiedene Antigene: A, B und H. Das Antigen H bildet gewissermaßen die Grundstruktur. Sie ist auf Blutkörperchen der Gruppe 0 zu finden. Bei den übrigen Blutgruppen heften unterschiedliche Enzyme jeweils einen weiteren Zucker an diese Kette und schaffen dadurch neue Antigene: Beim Antigen A kommt N-Acetylgalaktosamin hinzu, beim Antigen B Galaktose. Dieser eine abweichende Zucker hat eine nicht zu unterschätzende Wirkung: Er führt zum Beispiel dazu, dass das Immunsystem eines Menschen mit Blutgruppe B das Antigen A als fremd erkennt und Antikörper dagegen bildet.



# EIN DYNAMISCHES GEFLECHT

Wenn Krebszellen sich in andere Organe ausbreiten, manipulieren sie die neue Umgebung und schaffen sich dadurch eine Art Nische, in der sie überleben und wachsen können.

Thordur Oskarsson hat Hinweise darauf gefunden, dass dabei spezielle Proteine der extrazellulären Matrix eine wichtige Rolle spielen.



Alles beginnt damit, dass sich Krebszellen vom Tumor ablösen. Gelingt es ihnen dann ins Lymphsystem oder in die Blutbahn einzudringen, zirkulieren sie mit der Strömung durch den Körper. Die meisten Krebszellen überleben diese Reise nicht: Viele fallen den mechanischen Kräften in den Gefäßen zum Opfer oder werden von Zellen des Immunsystems entdeckt und zerstört. Manchen gelingt es jedoch, sich an die Innenwand eines Gefäßes zu heften und sie zu durchdringen. Sie befinden sich dann in einem fremden Gewebe. So kann aus dem primären Tumor eine Metastase entstehen. Und das ist problematisch, denn Metastasen sind in der Regel viel gefährlicher als der Tumor, aus dem sie stammen.

Das gilt auch für Brustkrebs, die häufigste Krebsform bei Frauen. Erkennt man ihn frühzeitig, stehen die Heilungschancen inzwischen meist sehr gut. Anders sieht es aus, wenn der Krebs bereits in entfernte Organe metastasiert hat. Besonders häufig siedeln sich die Brustkrebszellen in den Knochen oder in der Lunge an. Oft liegt dann bereits eine Chemotherapie hinter den Patientinnen. Die sekundären Tumoren sind in solchen Fällen häufig resistent gegen diese Form der Therapie, was die Behandlung besonders schwierig macht.

Thordur Oskarsson möchte Strategien entwickeln, mit denen sich die Metastasierung verhindern und der Krebs zudem für die Chemotherapie sensibilisieren lässt. Der aus Island stammende Molekularbiologe leitet seit 2012 die Nachwuchsgruppe „Metastatische Nischen“, die am DKFZ und am Heidelberger Institut für Stammzelltechnologie und Experimentelle Medizin (HI-STEM gGmbH) angesiedelt ist. Doch um solche Strategien entwickeln zu können, muss er zunächst herausfinden, wie es

den Krebszellen überhaupt gelingt, sich erfolgreich in einem anderen Organ anzusiedeln.

„Am Anfang ist die neue Gewebeumgebung lebensfeindlich für Krebszellen, die meisten sterben sofort“, erklärt Oskarsson. Diejenigen Krebszellen, die überleben, manipulieren ihre Mikroumgebung jedoch so, dass das umgebende Gewebe fortan das Tumorstadium sogar fördert. Doch wie gelingt ihnen das?

### Mehr als ein Gerüst

Um das zu verstehen, muss man zunächst wissen, wie menschliches Gewebe aufgebaut ist. Denn der Raum zwischen den Zellen ist nicht leer. Sie sind eingebettet in eine gelartige Struktur: die extrazelluläre Matrix. Dieses hochdynamische Gebilde hat gleich mehrere Funktionen. Einerseits wirkt es wie ein Gerüst, das die Zellen von außen stützt und stabilisiert. Andererseits enthält die Matrix zahlreiche Proteine, die das Wachstum der Zellen und ihre Kommunikation untereinander beeinflussen.

Wie die extrazelluläre Matrix zusammengesetzt ist, hängt vom jeweiligen Gewebetyp und dem Entwicklungsstadium ab. In der Haut sind zum Beispiel große Mengen Kollagen eingelagert. Aufgrund seiner Zugfestigkeit verleiht das Faserprotein dem Gewebe Stabilität. Je nach Funktion finden sich in den verschiedenen Gewebetypen ganz unterschiedliche Proteine, und die Zusammensetzung variiert im Laufe der Zeit. Während der Embryonalentwicklung, wenn sich die Zellen permanent teilen und zu ganz unterschiedlichen Gewebetypen entwickeln, sieht die Matrix anders aus als im erwachsenen Körper.

Die genauen Funktionen der Matrixproteine sind in vielen Fällen noch unbekannt. Im Fokus der Arbeit von Thordur Oskarsson steht das Matrixprotein Tenascin C, kurz TNC. Es setzt sich aus sechs Unterheiten zusammen und trägt auf seiner Oberfläche an zahlreichen Stellen verzweigte Zuckerstrukturen. Diese Strukturen bestehen aus einzelnen Zuckermolekülen, die zu einer Art Baum zusammengefügt sind, dessen Stamm mit einem der Grund-

bausteine des Proteins verbunden ist. Die Forscher sprechen in einem solchen Fall von einem Glykoprotein. Viele Proteine in der extrazellulären Matrix sind mit solchen Zuckerstrukturen bedeckt. Sie tragen unter anderem zur Stabilität bei, können aber auch beim Austausch von Informationen eine wichtige Rolle spielen.

Beim erwachsenen Menschen kommt TNC nur an ganz bestimmten Orten im Körper vor. Es ist unter anderem dort zu finden, wo sich auch spezielle Stammzelltypen aufhalten, wie etwa in den Brustdrüsen, der Haut oder im Gehirn. Außerdem wird TNC immer dann produziert, wenn ein Gewebe verwundet ist und repariert werden muss. „Die Moleküle in der extrazellulären Matrix einer Wunde und eines Tumors ähneln sich sehr“, erklärt Oskarsson.

### Wenn Brustkrebszellen große Mengen des Matrixproteins Tenascin C produzieren, dann verhalten sie sich aggressiver und bilden wesentlich früher Metastasen.

Er hat herausgefunden, dass TNC den Krebszellen beim Überleben in fremder Umgebung hilft. TNC könnte zukünftig sogar als diagnostischer Marker für den Krankheitsverlauf dienen: Wenn Brustkrebszellen viel TNC produzieren, dann verhalten sie sich aggressiver und bilden wesentlich früher Metastasen.

Hoch aggressive Krebszellen bilden zunächst ihr eigenes TNC, wenn sie in ein anderes Gewebe infiltrieren. Nach und nach übernehmen jedoch Zellen aus dem neuen Gewebe diese Aufgabe, allen voran Fibroblasten und Endothelzellen. Sie produzieren TNC, schleusen es aus den Zellen heraus in die extrazelluläre Matrix und tragen so dazu bei, dass sich die Krebszellen am neuen Ort ansiedeln können.

Häufig sind Metastasen gegen Chemotherapien resistent. Doch wie können sie der Behandlung standhalten? Auch dieser Frage geht Oskarsson nach. „Bei einer Chemotherapie setzen wir Krebs-

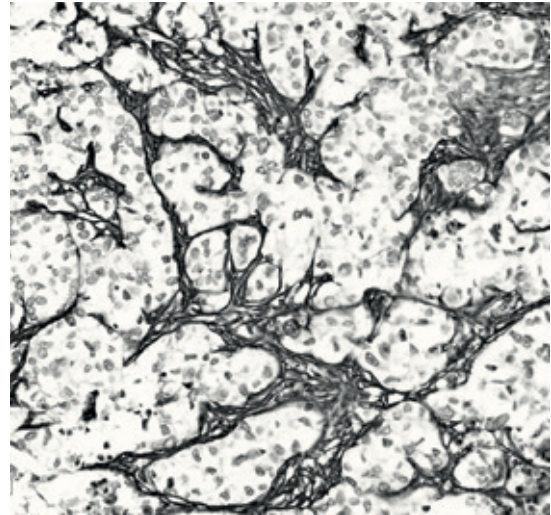
zellen unter Stress“, erklärt der Biologe. Die meisten Krebszellen sterben dadurch ab. Doch gleichzeitig passiert noch etwas anderes. Der Stress führt dazu, dass die Proteine Tenascin C und Osteopontin, ein weiteres Glykoprotein der extrazellulären Matrix, übermäßig stark gebildet werden, und diese helfen den Krebszellen beim Überleben. Das ist vermutlich einer der Gründe, warum die Chemotherapie dann weniger effektiv ist. „Wenn wir diese beiden Proteine bei Mäusen eliminieren, dann können wir Primärtumoren und Metastasen wieder für eine Chemotherapie sensibilisieren“, erklärt Oskarsson.

„Versuche an Mäusen sind derzeit die einzige Möglichkeit, die Metastasierung von Krebszellen im Detail zu untersuchen“, so Oskarsson. Zwar nutzt er auch 3D-Zellmodelle, doch einige Fragen lassen sich nur am lebenden Organismus beantworten. Die Forscher markieren Krebszellen der Mäuse mit einem fluoreszierenden Farbstoff. Dadurch können sie ihren Weg durch den Körper und das Wachstum der Metastasen in der Maus verfolgen. „Wir sehen nicht nur, wo die Metastasen entstehen, sondern auch, wie schnell sie wachsen. Das macht die Methode so unverzichtbar“, berichtet der Wissenschaftler.

### Der Einfluss der Matrix

Schalteten Oskarsson und sein Team in den Mäusen die Gene für Tenascin C oder Osteopontin aus, sodass sie diese Proteine nicht mehr bilden konnten, dann metastasierten die Tumoren auch nicht mehr. In Mäusen mit Tumoren, die große Mengen der beiden Proteine produzierten, verhielten sich die Tumoren hingegen besonders aggressiv. Die extrazelluläre Matrix als unmittelbare Umgebung der Tumorzellen kann also erheblichen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung haben.

Ein wichtiger Schritt besteht für die Forscher darin, die Ergebnisse aus Zellkulturen oder Tierexperimenten zu validieren. Dazu nutzt das Team unter anderem Zellen, die Krebspatienten bei einer Biopsie entnommen wurden. „Wir wollen sichergehen, dass auch menschliche Tumoren auf die gleiche



Die Zellen eines Brusttumors sind in ein Netzwerk eingebettet, in dem sich mithilfe einer spezifischen Färbung große Mengen des Proteins Tenascin C (dunkle Strukturen,) nachweisen lassen.

Weise reagieren“, sagt Oskarsson. Dafür arbeitet er mit Ärzten aus den Kliniken in Heidelberg und Mannheim zusammen. „Das ist eine tolle Kooperation“, lobt der Krebsforscher.

Nun geht es darum, die Ergebnisse aus den Laborexperimenten in ein Verfahren zu übertragen, das für eine klinische Anwendung beim Patienten geeignet ist. „Um die Tumoren im menschlichen Körper wieder für eine Chemotherapie zu sensibilisieren, müssen wir kreativ werden“, so Oskarsson. Eine Möglichkeit wäre, das Enzym JNK zu blockieren. JNK ist ein zentraler Stress-Schalter der Zelle und hat als solcher unmittelbaren Einfluss darauf, ob und in welchen Mengen Tenascin C und Osteopontin entstehen. Für eine mögliche klinische Anwendung molekularer Inhibitoren von JNK sind derzeit allerdings noch viele Fragen offen.

Das Ziel von Thordur Oskarsson ist es, weitere Moleküle zu identifizieren, die durch die Aktivierung der Stresssignalwege gebildet werden und die Tumoren therapieresistent machen. „Je besser wir verstehen, wie die Krebszellen gesundes Gewebe zu ihren Gunsten manipulieren, umso besser können wir uns daranmachen, ihnen diese Fähigkeit zu nehmen.“

// Claudia Doyle

# Zucker und Krebs

KID  
Krebs-  
informati-  
ons-  
dienst

Fragen zu Krebs?  
**Wir sind für Sie da!**

Der Krebsinformationsdienst des DKFZ bietet unter **0800/420 30 40** täglich **von 8 bis 20 Uhr** sowie unter **krebsinformationsdienst@dkfz.de** und **www.krebsinformationsdienst.de** verständliche und wissenschaftlich fundierte Informationen zum gesamten Spektrum der Onkologie: zu Vorbeugung, Früherkennung, Diagnose und Therapie, zum Leben mit Krebs, zur Krebsforschung und zu relevanten Ansprechpartnern.

Was ist dran an Meldungen wie „Zucker füttert Krebszellen“ und „Krebs mag Zucker“? In den Medien ist Zucker ein Dauerbrenner. Auch in Studien zu Krebs findet das Thema seit Jahren große Aufmerksamkeit.

Der Zusammenhang zwischen Zucker und Krebs geht auf Beobachtungen des Mediziners und späteren Nobelpreisträgers Otto Warburg aus den 1920er Jahren zurück: Warburg entdeckte, dass viele bösartige Tumoren zur Energiegewinnung Glukose zwar zunächst wie gesunde Zellen verwerten, den Zucker aber nicht vollständig abbauen. Das macht sich durch eine erhöhte Produktion von Milchsäure bemerkbar. Die meisten normalen Zellen verwenden hingegen die Produkte aus den ersten Abbauschritten, um auch die darin verbliebene Energie zu nutzen. Dies findet in den Mitochondrien, den „Kraftwerken“ der Zellen, statt, wo als finale Abbauprodukte Kohlendioxid und Wasser entstehen. Über diesen Weg wird insgesamt deutlich mehr Energie gewonnen. Daher haben Krebszellen im Vergleich zu normalen Zellen einen höheren Glukosebedarf, um die benötigte Energie aufzubringen.

Aus den genannten Erkenntnissen wurde die sogenannte Warburg-Hypothese entwickelt. Sie besagt, dass der Verzicht auf Zucker das Krebswachstum stoppen könne. Dagegen spricht: Nicht bei allen Krebszellen ist der Glukosestoffwechsel verändert. Außerdem gibt es Beobachtungen, dass Krebszellen ihren Stoffwechsel den herrschenden Bedingungen anpassen können. Stehen keine Kohlenhydrate zur Verfügung, gewinnen sie ihre Energie über andere Wege.

Die Hypothese ist eines der vielen Beispiele dafür, wie es, vor allem im Internet, zur Entstehung von Ernährungstipps für Krebspatienten kommt. Diese „Krebs-Diäten“ werden häufig damit beworben, dass die Aufnahme bestimmter Nahrungsbestandteile – oder eben ihr gezieltes Weglassen – die Heilung von Krebs unterstützen können. Das Problem: Erkenntnisse aus experimentellen Untersuchungen werden allzu schnell auf den Menschen übertragen. Zu kohlenhydratarmer Ernährung liegen neben Ergebnissen aus Tierversuchen bisher überwiegend Einzelfallberichte sowie Pilot- und Machbarkeitsstudien mit Krebspatienten vor. Große aussagekräftige klinische Studien fehlen. Es laufen zwar weitere Untersuchungen, die Ergebnisse bleiben aber abzuwarten.

Medizinische Fachgesellschaften raten derzeit nicht zu einer kohlenhydratarmen Kost bei Krebspatienten. Aus ihrer Sicht fördern solche Fastenvorschriften eher eine bedrohliche Mangelernährung, unter der viele Tumorpatienten schon aufgrund ihrer Erkrankung leiden.

## Sollen sich Krebspatienten anders ernähren?

Bei Erwachsenen – Krebspatient oder nicht – wird als Richtwert für die Energiezufuhr 2.000 Kilokalorien pro Tag angegeben, abhängig vom Alter und der körperlichen Aktivität. Häufig





## KOHLLENHYDRATE UND CO.

Sprechen wir im Alltag von Zucker, ist meist der weiße, kristalline Haushaltszucker gemeint. Das in der Fachsprache als Saccharose bezeichnete Molekül setzt sich aus zwei Bausteinen zusammen, den beiden Einfachzuckern Glukose (Traubenzucker) und Fruktose (Fruchtzucker). Einfach- und Zweifachzucker, aber auch Vielfachzucker, bei denen die einzelnen Bausteine zu langen und teils verzweigten Ketten zusammengefügt sind, gehören zu den Kohlenhydraten. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung empfiehlt gesunden Erwachsenen, mindestens 50 Prozent ihrer täglichen Energiezufuhr in Form von Kohlenhydraten zu sich zu nehmen. Gemeint sind damit in erster Linie langkettige und nicht süß schmeckende Kohlenhydrate wie Stärke – idealerweise in Kombination mit Ballaststoffen, wie dies unter anderem bei Vollkornprodukten der Fall ist.

essen Krebspatienten aufgrund von Beschwerden wie Appetitmangel oder Schmerzen aber zu wenig und verlieren auch durch Entzündungsprozesse ungewollt Gewicht. Zunehmende Schwäche und Einschränkungen bei Alltagsaktivitäten sind die Folge. Dann ist es wichtig, den Ernährungszustand zu verbessern. Das gelingt aber kaum, wenn die Lebensmittelauswahl eingeschränkt wird, und kann potenziell sogar schädlich sein. Besonders gilt das für Krebspatienten, wenn ihre Nahrungsaufnahme ohnehin eingeschränkt ist oder sie bereits unter Mangelernährung leiden. Hier besteht ein hohes Risiko für eine weitere, rasche Verschlechterung des Ernährungszustands.

Da bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung oft die Leistungsfähigkeit eingeschränkt ist und sie vor allem Muskelmasse verlieren, ist eine höhere tägliche Proteinzufuhr von 1,2 bis 1,5 g pro kg Körpergewicht empfehlenswert. Zum Vergleich: Ein Gesunder mit einem Körpergewicht von 75 kg sollte pro Tag 60 g Protein zu sich nehmen, ein Krebspatient mit ähnlichem Gewicht eher 110 g Protein. Um auf eine entsprechende Menge zu kommen, müsste der Patient zum Beispiel zwei Scheiben Käse, 150 g Erbsen, 200 g Vollkornnudeln, ein Schweineschnitzel, ein Glas Milch und einen Becher Joghurt zu sich nehmen. Leiden Krebspatienten unter Appetitverlust, Übelkeit oder Beschwerden im Mundraum, sind diese Mengen eine Herausforderung. Neben angereicherten Speisen und Trinknahrung kann eine individuell angepasste Ernährungstherapie helfen. Für eine qualifizierte Ernährungsberatung kann die gesetzliche Krankenkasse einen Zuschuss gewähren, wenn eine Verordnung durch den behandelnden Arzt vorliegt.

Neben einer ausreichenden Proteinzufuhr sollten Patienten im Rahmen ihrer Möglichkeiten auch körperlich aktiv sein. Nur durch körperliches Training kann Muskelmasse erhalten bleiben oder wiederaufgebaut werden. Weitere Informationen finden Sie in unserem Informationsblatt „Ernährung bei Krebs: Was ist wichtig?“ und auf unserer Website.

// Kerstin Wittenberg

# Krebszellen auf veränderten Stoffwechselwegen

Schnell wachsende Tumoren müssen Lösungen finden, um Mangelbedingungen auszugleichen. Almut Schulze und ihr Team untersuchen, ob hier ein neuer Angriffspunkt für die Therapie steckt.

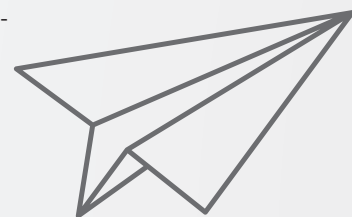
Viele Tumoren steuern unweigerlich auf ein selbstgemachtes Problem zu: Sie wachsen rasant und benötigen dafür große Mengen an Nährstoffen. Doch gleichzeitig schneiden sie sich durch ihr schnelles Wachstum regelrecht von der Versorgung ab: Ab einer gewissen Größe fehlt es an einer ausreichenden Menge an Blutgefäßen, die das Gewebe versorgen. In der Folge mangelt es im Inneren des Tumors an Sauerstoff, aber auch an Nährstoffen wie Zucker oder Aminosäuren. „Um sich an diese Mangelsituation anzupassen, müssen Krebszellen ihren gesamten Stoffwechsel grundlegend umstellen“, erklärt Almut Schulze, Leiterin der Abteilung Tumor Metabolismus und Microenvironment am Deutschen Krebsforschungszentrum.

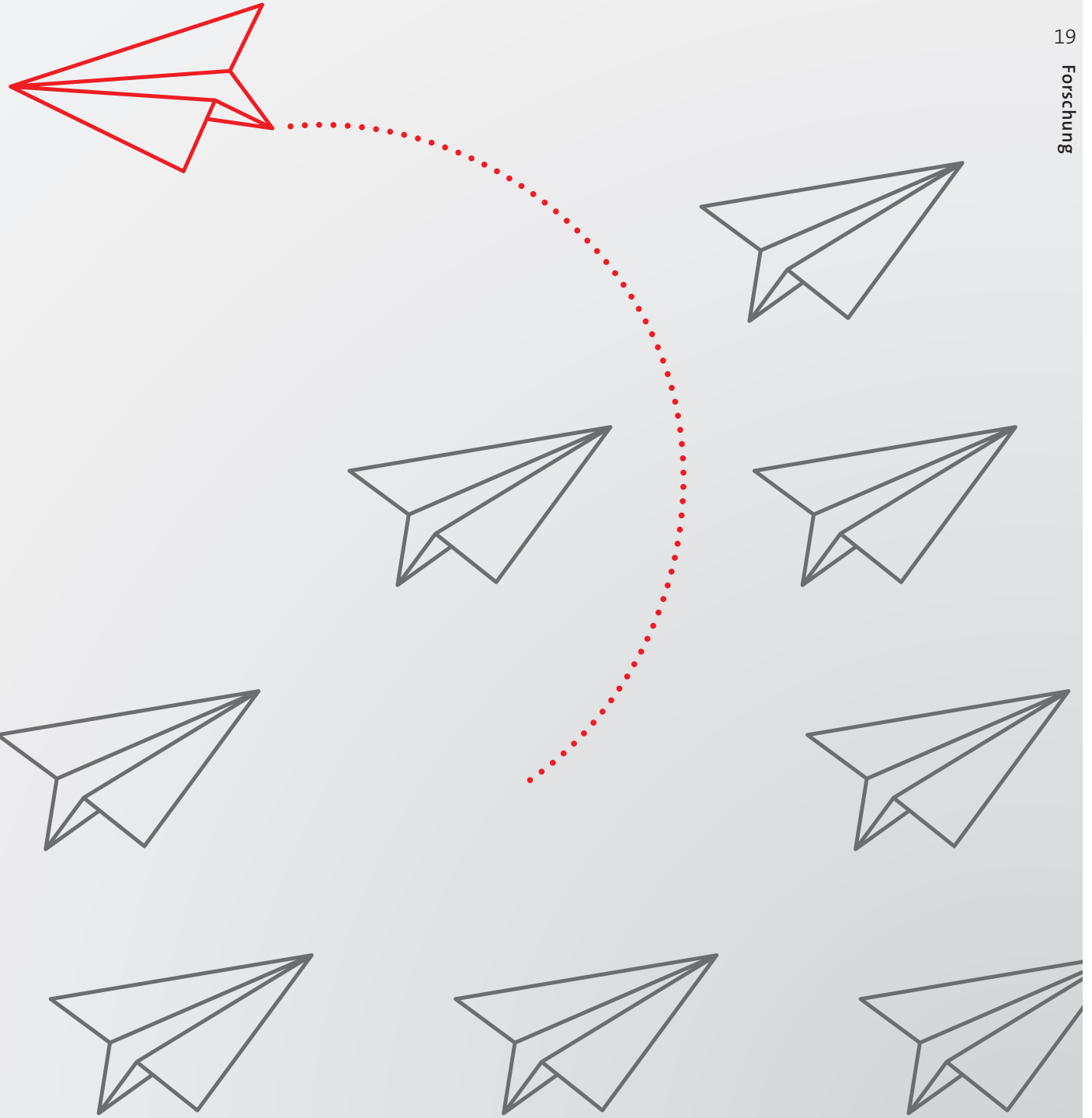
Dass Krebszellen einen veränderten Stoffwechsel besitzen, hat der deutsche Biochemiker, Arzt und Physiologe Otto Heinrich Warburg bereits in den 1920er Jahren beobachtet (siehe S. 14). Er entdeckte, dass sich in Tumorzellen Milchsäure anhäuft. Grund dafür ist, dass Krebszellen zum Abbau von Glukose einen Stoffwechselweg bevorzugen, der auch ohne Sauerstoff auskommt – sogar dann, wenn genügend Sauerstoff zur Verfügung steht.

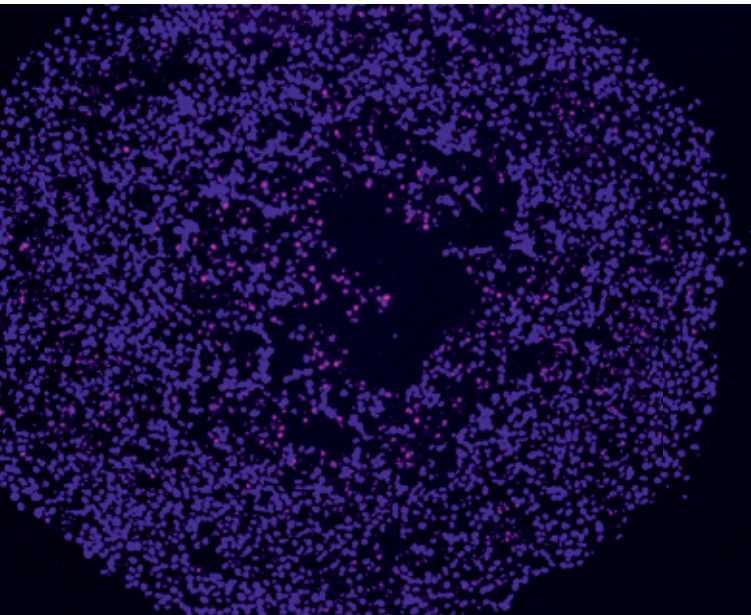
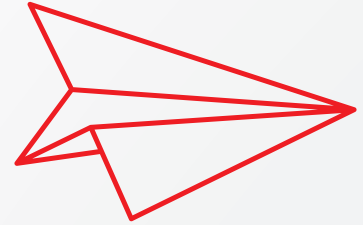
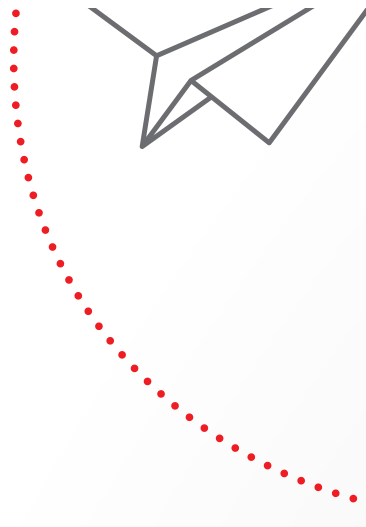
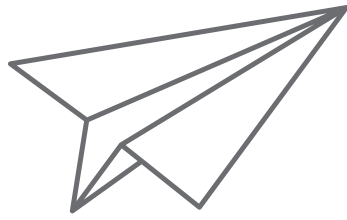
Warburg sah in dieser Stoffwechselveränderung eine entscheidende Ursache für die Krebsentstehung – eine Hypothese, die längst als widerlegt gilt. Lange Zeit wurde dem veränderten Metabolismus der Krebszellen dann keine größere Beachtung geschenkt. Doch seit einigen Jahren ist das Thema wieder brandaktuell. Dass Tumorzellen ihren Stoffwechsel verändern, und zwar in vielfältiger Weise, wird immer deutlicher. „Wir haben heute dank moderner Methoden der Molekularbiologie die Möglichkeit, die Stoffwechselveränderungen im Tumor sehr detailliert zu untersuchen“, sagt Almut Schulze.

## Krebsgene beeinflussen den Stoffwechsel

Die Biologin begann ihre wissenschaftliche Karriere am DKFZ in Heidelberg mit der Forschung an Humanen Papillomviren. Die thematische Wende kam während ihrer Zeit am Cancer Research UK London Research Institute, wo sie 17 Jahre lang forschte. Schulze untersuchte dort, welche Gene an- oder abgeschaltet werden, wenn es zuvor zu bestimmten krebstreibenden







Um die Mangelsituation im Innern des Tumors zu simulieren, nutzen die Forscher kugelförmige Zellverbände, sogenannte Spheroide. Damit kann zum Beispiel gezeigt werden, unter welchen Bedingungen Krebszellen (blau) am programmierten Zelltod sterben (pink).

Veränderungen im Erbgut gekommen ist. Sie nutzte eine damals brandneue Technologie, sogenannte DNA-Microarrays, mit denen sich die Aktivität von mehreren Tausend Genen gleichzeitig untersuchen lässt.

Was dabei heraus kam, war eine große Überraschung: Viele der aktiv geschalteten Gene hatten mit dem Stoffwechsel zu tun. „Damit hatten wir damals nicht gerechnet, aber der Befund war natürlich sehr spannend“, sagt Schulze. Das Interesse der Biologin war geweckt – sie hatte das Thema für ihre weitere Forschungskarriere gefunden, mit dem sie, nach einer Station an der Universität Würzburg,

2019 ans DKFZ zurückkehrte. Schulze untersucht den Stoffwechsel von Krebszellen. Auf welchen Wegen entkommen sie der selbst gemachten Mangelsituation? Und an welchen Schaltstellen ließe sich ihnen vielleicht doch der Nachschub abdrehen, um sie letztlich in den Zelltod zu treiben?

Schulze hat vor einigen Jahren zusammen mit Kooperationspartnern aus Großbritannien untersucht, wie sich Krebszellen an die Mangelbedingungen im Inneren des Tumors anpassen können. Mithilfe von speziellen Inkubatoren ahmten die Wissenschaftler insbesondere den dort herrschenden Sauerstoffmangel nach. Es zeigte sich, dass Tumorzellen unter diesen Bedingungen Lipide auf anderem Wege herstellen als gewöhnlich. Lipide bilden unter anderem den Hauptbestandteil der Zellmembranen, sie kommen aber auch als Signalstoffe zum Einsatz und dienen der Energiegewinnung. Unter normalen Umständen nutzen Zellen Glukose, um den wichtigsten Grundbaustein für die Lipidsynthese herzustellen. Krebszellen greifen stattdessen überwiegend auf Acetat zurück. Möglich macht das ein Enzym namens Acetyl-CoA-Synthetase 2. Wenn es an Glukose mangelt, wandelt das Enzym Acetat in den benötigten Grundbaustein um.

Bei vielen Tumorerkrankungen könnte der veränderte Lipidstoffwechsel eine wichtige Rolle spielen. Mithilfe von Zellkultur- und Tierexperimenten gelang Schulze der Nachweis, dass sich das Wachstum von Tumoren aufhalten lässt, wenn die Acetyl-CoA-Synthetase 2 ausgeschaltet wird. Bekannt war

bereits, dass sich in großen, aggressiven Tumoren von Brustkrebspatientinnen oftmals Bereiche finden, in denen Sauerstoffmangel herrscht. Und genau in diesen Tumoren konnten Schulze und ihre Mitarbeiter große Mengen des Enzyms nachweisen.

**Unter normalen Umständen nutzen Zellen Glukose, um den wichtigsten Grundbaustein für die Lipidsynthese herzustellen. Die Mangelbedingungen im Tumor zwingen die Krebszellen jedoch, ihren Stoffwechsel umzustellen: Sie greifen dann oftmals auf Acetat zurück.**

Liegt hier vielleicht eine Möglichkeit, solche Tumoren doch noch von der Versorgung mit Nährstoffen zu trennen? Denkbar wäre es, doch noch fehlt es an geeigneten Hemmstoffen – und dem Wissen darüber, wie es sich auf gesunde Zellen auswirken würde, das Enzym zu blockieren.

### **Wächter des Genoms**

Erst im Dezember veröffentlichte die Biologin mit ihrem Team neue Erkenntnisse über einen anderen altbekannten Kandidaten, der den Stoffwechsel von Tumoren maßgeblich beeinflusst: p53, ein sogenannter Tumorsuppressor, der als Wächter des Genoms gilt. Treten bei der Zellteilung Schäden in der DNA auf, stoppt das Protein den Vorgang zunächst. Erst wenn die Schäden behoben sind, geht der Zellzyklus weiter und die Zelle kann sich – jetzt mit korrektem Erbgut – vermehren. Ist die Reparatur nicht möglich, initiiert p53 den programmierten Zelltod. Fehlt das Protein oder ist es defekt, können sich Schäden anhäufen, was die Krebsentstehung begünstigt.

Jetzt haben Schulze und ihre Mitarbeiter entdeckt, dass der Tumorsuppressor auch eine entscheidende Rolle bei der Anpassung an Mangelbedingungen spielt. Sie untersuchten dafür Darmkrebszellen mit defektem p53. Das Geschehen im Tumor simulierten sie, indem sie kleine Gewebekügelchen, sogenannte Spheroide herstellten. Anders als in normalen Zellkulturen, bei denen der Zellverband meist nur in einer Ebene wächst, stellen die Spheroide dreidimensionale Strukturen dar. Das heißt, es gibt Zellen, die sich im mangelversorgten Inneren dieser Gebilde befinden, was der Situation in einem Tumor deutlich näher kommt.

Als Antwort auf diese Mangelsituation blieb den Darmkrebszellen mit funktionalem p53 nichts anderes übrig, als ihr Wachstum zu drosseln. Anders die Zellen mit defektem p53: Sie wuchsen ungebremst weiter. Dafür hatten sie ihren Stoffwechsel umgestellt und nutzen nun vermehrt den sogenannten Mevalonat-Weg. Dieser Stoffwechselweg dient unter anderem dazu, die Zelle mit einem weiteren wichtigen Bestandteil der Zellmembran zu versorgen, dem Cholesterin.

Im Experiment ließ sich der Mevalonat-Stoffwechsel durch die Gabe von Statinen drosseln. Dabei handelt es sich um gängige Cholesterin-Senker. So behandelt, kamen die Mangelbedingungen nun auch in Darmkrebszellen mit defektem p53 zum Tragen – was in den Mini-Tumoren in Schulzes Kulturschalen den programmierten Zelltod auslöste. Dass ein gängiges Medikament einen so durchschlagenden Effekt hatte, ist aus Sicht der Wissenschaftlerin besonders interessant. „Das funktioniert allerdings nur unter den speziellen Mangelbedingungen, wie sie im Inneren eines Tumors herrschen“, ergänzt Almut Schulze. „Das bedeutet, dass Statine möglicherweise mit Wirkstoffen kombiniert werden könnten, die diesen metabolischen Stress fördern, etwa mit Substanzen, die die Gefäßneubildung hemmen.“ Die Wissenschaftlerin und ihr Team wollen diese neue Behandlungsstrategie jetzt an Tumorzellen und in Tierexperimenten erproben. Sollten sie mit diesem Ansatz erfolgreich sein, könnte der Angriff auf den veränderten Stoffwechsel der Krebszellen in Zukunft zu einem weiteren wichtigen Baustein der Behandlung von Tumorerkrankungen werden.

Bundesforschungsministerin Anja Karliczek und DKFZ-Vorstand Michael Baumann betonten, dass die Nationale Dekade gegen Krebs bereits nach einem Jahr wichtige Impulse gesetzt hätte.



# Erfolgreiche erste Etappe

## Positive Zwischenbilanz für die Dekade gegen Krebs

Pünktlich zum Weltkrebstag am 4. Februar schloss die Nationale Dekade gegen Krebs ihr erstes Jahr ab. Die gemeinsame Initiative des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) mit dem Bundesgesundheitsministerium und weiteren Partnern startete im Januar 2019. Ziel ist es, die Krebsforschung in den Bereichen Prävention, Früherkennung, Diagnostik und innovative Therapien zu stärken sowie die Ergebnisse der Forschung rasch zu den Menschen zu bringen und die onkologische Versorgung weiter zu verbessern. Anlässlich einer Pressekonferenz zogen Forschungsministerin Anja Karliczek, DKFZ-Vorstand und der Co-Vorsitzende des Dekade-Strategiekreises Michael Baumann sowie Michael Hallek, ebenfalls Mitglied im Strategiekreis, eine erste positive Bilanz.



## NATIONALE DEKADE GEGEN KREBS

Die Dekade gegen Krebs vereint zum ersten Mal die zentralen Akteure aus Politik, Forschung, Versorgung, Wirtschaft und Gesellschaft in einem bundesweiten Bündnis. „Eine in dieser Form bisher einmalige Initiative“, wie Michael Baumann betonte – auch deshalb, weil sie langfristig angelegt sei. Drei hochrangig besetzte Arbeitsgruppen befassen sich mit den zentralen Fragen der Krebsmedizin: „Große ungelöste Fragen der Krebsforschung“ definiert die wichtigsten Fragen der Krebsforschung und entwickelt Vorschläge für entsprechende Ausschreibungen zur Förderung von interdisziplinären Forschungskonsortien. Die Arbeitsgruppe „Prävention“ entwirft Strategien und Konzepte, um Krebsneuerkrankungen besser zu verhindern; die Arbeitsgruppe „Wissen generieren durch Vernetzung von Forschung und Versorgung“ erstellt ein Konzept, das den Prozess des gegenseitigen Lernens von Krebsforschung und Versorgung optimieren soll. Insgesamt ist für die Nationale Dekade gegen Krebs zusätzlich zur laufenden institutionellen Förderung und bereits bestehenden Förderprogrammen rund eine halbe Milliarde Euro eingeplant.

Insbesondere die zentrale Einbindung von Patienten und Öffentlichkeit zeichnet die Nationale Dekade gegen Krebs aus. An einem Online-Dialog unter dem Motto „Jeder ist Xperte“ beteiligten sich Ende vergangenen Jahres rund 3.000 Bürger, Ärzte und Forscher. Die Ergebnisse werden derzeit ausgewertet und fließen anschließend in die Arbeit der Dekade ein. Die Antworten zeigten, führte Anja Karliczek aus, dass die Bürger sich einen Paradigmenwechsel hin zu einer individualisierten Behandlung wünschen, die das psychische Wohlbefinden und die Lebensqualität der Patienten berücksichtigt. Bis zu 62 Millionen Euro stellt das BMBF bereits für Studien zur Verfügung, welche die Praxis in der Prävention, Diagnose und Therapie von Krebserkrankungen entscheidend verbessern sollen. Maßgabe für alle geförderten Studien ist der Einbezug von Patientinnen und Patienten, auch in die Planung und Umsetzung. Bereits bei der Auswahl der geförderten 13 Projekte im

Rahmen der Dekade-Ausschreibung „praxisverändernde klinische Studien“ durch internationale Gutachter hatten Patientenvertreterinnen und -vertreter eine Stimme.

Um das Thema Krebsforschung darüber hinaus in Europa voranzubringen, soll die EU-Ratspräsidentschaft genutzt werden, die Deutschland am 1. Juli 2020 für sechs Monate übernommen hat.

„Ganz persönlich freue ich mich auch darüber, dass die Krebsprävention endlich den Stellenwert erhält, der notwendig ist, um langfristig die Zahl an Neuerkrankungen zu senken“, benannte Michael Baumann einen weiteren Schwerpunkt. Die Forschung in diesem Bereich sei in Deutschland und international lange vernachlässigt worden. Um die angewandte Prävention und Präventionsforschung in Deutschland systematisch auszubauen, hat das DKFZ gemeinsam mit der Deutschen Krebshilfe das Nationale Krebspräventionszentrum gegründet, welches nun schrittweise aufgebaut wird. Unter einem Dach soll hier die umfangreiche Präventionsforschung des DKFZ gebündelt werden und im Rahmen eines nationalen Programms weitere Partner einbinden. Zudem werden eine Präventionsambulanz und ein Bürger-Informations- und Schulungszentrum entstehen.

Ein weiterer wichtiger Meilenstein 2020 wird der Ausbau des NCT-Netzwerks sein. Bundesweit sollen bis zu vier neue Standorte des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen, jeweils gemeinsam getragen vom DKFZ und der örtlichen Hochschulmedizin, gefördert werden. Bis Ende Februar lief die Ausschreibung, im Sommer wird ein international besetztes Gutachtergremium die Auswahl treffen. Mit der Erweiterung soll ein auf ganz Deutschland ausstrahlendes Netzwerk entstehen, welches international hochkompetitive klinisch-translational Krebsforschung ermöglicht und entsprechende Forschungsplattformen bereithält.

„Die Dekade hat bereits wichtige Impulse gesetzt“, sagte Michael Baumann. „Die geplanten neuen NCT-Standorte werden uns nachhaltig ermöglichen, deutlich mehr Ergebnisse aus der Krebsforschung schnell und sicher in die klinische Entwicklung zu bringen und Innovationen für Patienten unabhängig vom Wohnort deutlich besser zugänglich zu machen.“



NCT

Nationales  
Centrum  
für Tumor-  
erkrankungen

# Warum der Wächter nicht eingreift

Dresdner Wissenschaftler haben gemeinsam mit einem internationalen Forscherteam in Laborversuchen einen bislang unbekanntem Überlebensmechanismus im Zellkern besonders aggressiver Tumorzellen entschlüsselt.

**T**umorzellen vermehren sich meist besonders schnell. Sie setzen dabei Kontrollmechanismen außer Kraft, mit denen der Körper zu verhindern versucht, dass sich kranke Zellen vermehren. Wissenschaftler des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden im Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC) haben gemeinsam mit Kollegen aus acht verschiedenen Ländern einen molekularen Akteur identifiziert, der dabei eine wichtige Rolle spielt: das Enzym Caspase-8. Es reichert sich bei aggressiven Krebszellen im Zellkern an und setzt dort einen Prozess in Gang, der den gefährlichen Zellen das Überleben sichert. Die Forscher sehen deshalb in Caspase-8 einen möglichen Angriffspunkt für eine zielgerichtete Krebstherapie. Ließe sich das Enzym im Zellkern hemmen, wäre es denkbar, verschiedene Krebserkrankungen, bei denen dieser Mechanismus eine Rolle spielt, auch in fortgeschrittenen Stadien wirkungsvoll zu bekämpfen.

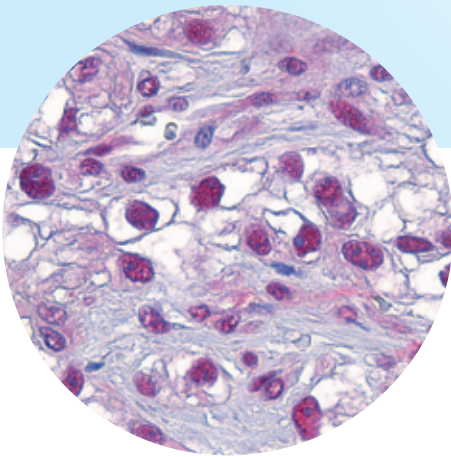
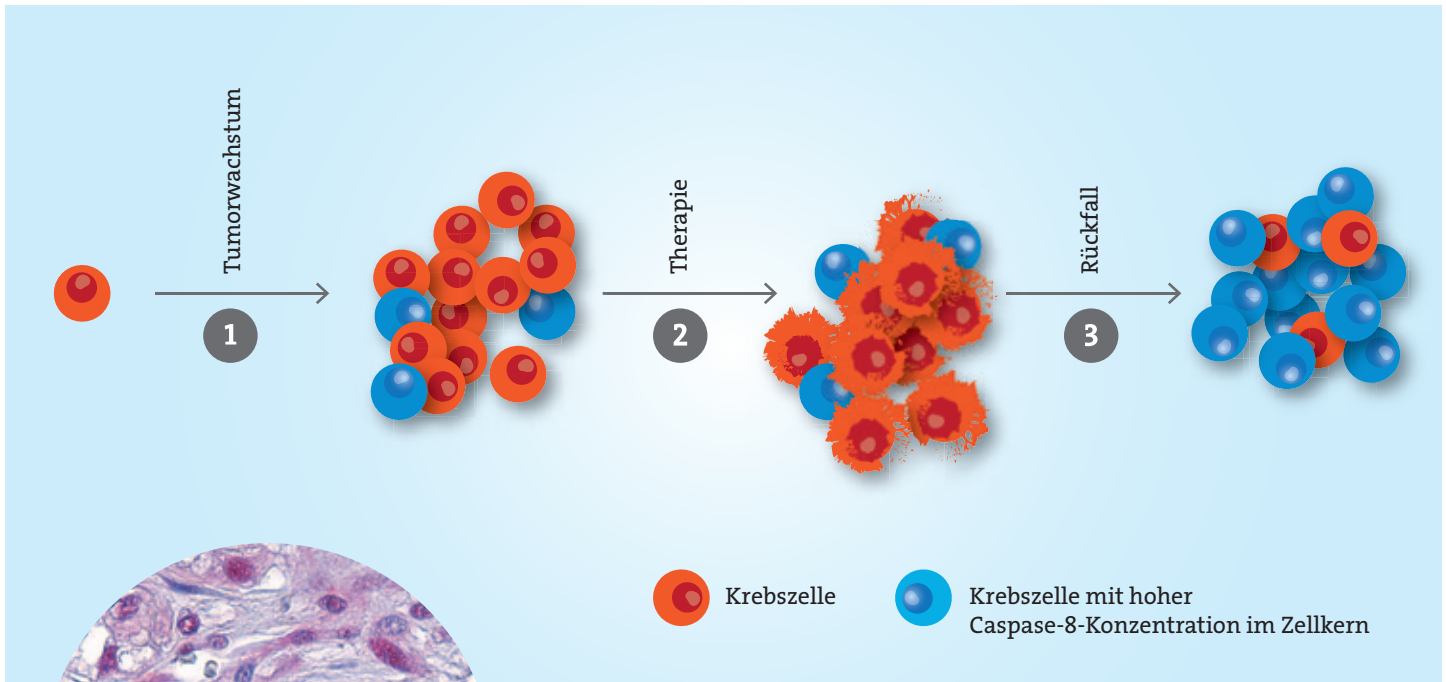
Neben Caspase-8 ist auch das im Zellkern enthaltene Protein p53 ein wichtiger Akteur im neu entdeckten Mechanismus. p53 sorgt im Normalfall dafür, dass Zellen mit stark geschädigter DNA in den programmierten Zelltod – eine Art Selbstmordprogramm der Zelle – überführt werden. Ist das Protein mutiert, kann es diese wichtige Kontrollfunktion häufig nicht mehr wahrnehmen, und die Zellen vermehren sich ungebremst weiter. Doch gerade bei metastasierenden Tumorerkrankungen, wie dem malignen Melanom, liegt p53 in den besonders aggressiven Krebszellen zumeist in seiner intakten und funktionsfähigen Form vor. Warum kann es dann

trotzdem nicht seiner Wächterfunktion nachkommen?

Das Forscherteam fand heraus, dass dafür das Enzym Caspase-8 verantwortlich ist. Seine Aktivität im Zellkern sorgt letztlich dafür, dass p53 dort in zu geringen Mengen vorkommt, um den Tod der mutierten Zellen herbeizuführen. Normalerweise kommt Caspase-8 im Zytoplasma – der den Zellkern umgebenden Grundsubstanz der Zelle – vor. Bei aggressiven Krebszellen reichert es sich jedoch im Zellkern an. „Wir konnten erstmals zeigen, dass Caspase-8 im Zellkern ein spezielles Protein – USP28 – spaltet, das dafür verantwortlich ist, den p53-Spiegel in Krebszellen mit erhöhter DNA-Schädigung anzureichern. In der Folge wird p53 vermehrt abgebaut und kann seine Kontrollfunktion nicht mehr ausüben. Zellen mit geschädigter DNA werden dann nicht mehr in den programmierten Zelltod getrieben, sondern stattdessen der Zellteilung zugeführt“, erklärt Dagmar Kulms, Leiterin des Bereichs Experimentelle Dermatologie des Universitätsklinikums Dresden im NCT/UCC Dresden. „Wie wirkungsvoll dieser Mechanismus ist, zeigen die schlechten Überlebensraten von Patienten, bei denen sich eine Anreicherung von Caspase-8 im Zellkern von Tumorzellen nachweisen lässt. Gerade diese Zellen finden sich oft auch gehäuft in der restlichen Tumormasse, die sich bei vielen aggressiven Krebserkrankungen der zunächst erfolgreichen Behandlung entzieht“, sagt Mads Daugaard vom Vancouver Prostate Centre in Kanada.

Die Wissenschaftler konnten den Mechanismus im Labor anhand von Patientengewebe sowie zahlreichen Zelllinien für





Blick in das Tumorgewebe des malignen Melanoms: Das Enzym Caspase-8 (dunkelrote Punkte) reichert sich in den Zellkernen an und aktiviert den für Patienten fatalen Überlebensmechanismus der Krebszelle.

- 1** Während der Tumor wächst, entstehen durch neue zufällige Mutationen Krebszellen mit unterschiedlichen Eigenschaften. Infolgedessen kann es dazu kommen, dass sich bei einigen Zellen das Enzym Caspase-8 im Zellkern anreichert.
- 2** Die Therapie, zum Beispiel eine Chemotherapie, fügt dem Erbgut der Krebszellen Schäden zu. Daraufhin greift normalerweise ein Kontrollmechanismus, der den Tod der geschädigten Zellen einleitet. Caspase-8 beeinflusst diesen Vorgang im Zellkern jedoch so, dass der programmierte Zelltod nicht eintritt.
- 3** Die betroffenen Zellen überleben die Therapie und können sich erneut zu einem Tumor oder einer Metastase entwickeln, die dann kaum für eine Therapie empfänglich sind.

das maligne Melanom und Prostatakrebs belegen. Zum gleichen Ergebnis führten Untersuchungen an Zelllinien weiterer Tumorarten, darunter Bauchspeicheldrüsenkrebs, Blasenkrebs, Brustkrebs, Darmkrebs, Eierstockkrebs, Hodenkrebs, Lungenkrebs, Nierenkrebs und Tumoren des Gehirns.

Bei der Suche nach einer geeigneten Therapie möchten die Forscher nun den Umstand nutzen, dass Caspase-8 sich nur bei besonders aggressiven Krebszellen im Zellkern anreichert und dort das Protein USP28 spaltet. Ließe sich die Interaktion von Caspase-8 und USP28 mit einem chemischen Wirkstoff spezifisch hemmen, könnten die aggressiven Tumorzellen künf-

tig sehr gezielt bekämpft werden. „Dies könnte im Idealfall dazu führen, dass bei metastasierten Krebserkrankungen, bei denen heutige TumortheraPIen versagen, möglicherweise das Wachstum und die Ausbreitung gestoppt werden könnten. Der Mechanismus spielt in einer Vielzahl von Krebsarten eine Rolle. Daher sind unsere Ergebnisse von besonders großer klinischer Relevanz“, sagt Stefan Beissert, Direktor der Klinik für Dermatologie des Uniklinikums Dresden. Gemeinsam mit spezialisierten Chemikern wollen die Wissenschaftler künftig an einem entsprechenden Wirkstoff forschen.



## „Wir haben schmerzvoll erfahren müssen, wie wichtig Krebsforschung ist.“

Familie Scheu aus Nordrhein-Westfalen spendete dem DKFZ zwei Millionen Euro für die Forschung am Hopp-Kindertumorzentrum Heidelberg (KITZ). Die Mittel sollen neue Diagnose- und Behandlungsoptionen bei Krebs im Kindesalter ermöglichen.

**E**twa acht von zehn Kindern und Jugendlichen, die an Krebs erkranken, können inzwischen geheilt werden. Neue und verbesserte Therapien haben diesen Erfolg in den letzten Jahrzehnten möglich gemacht. Doch die Herausforderungen für Wissenschaftler und Ärzte sind nach wie vor groß: Denn allein in Deutschland gelingt es jedes Jahr bei mehr als 400 jungen Krebspatienten nicht, die Krankheit dauerhaft zurückzudrängen.

Diese schmerzvolle Erfahrung musste auch Familie Scheu aus dem Sauerland machen. „Unser Sohn hat im Jahr 2017 die erschütternde Diagnose erhalten, an einem sekundären Glioblastom

erkrankt zu sein“, berichtet Christian Scheu. Einige Jahre zuvor war bereits eine Vorstufe dieses bösartigen Hirntumors entdeckt worden. „Natürlich setzten wir große Hoffnung auf die vielversprechenden Studien am KITZ. Doch eine passende zielgerichtete Therapie gab es bei dieser Krebsform leider nicht“, sagt Scheu. „Mein Sohn ist dann ein Jahr später verstorben.“

Das Hopp-Kindertumorzentrum Heidelberg, kurz KITZ, ist eine gemeinsame Einrichtung des DKFZ, des Universitätsklinikums Heidelberg und der Universität Heidelberg. Hier betreiben Wissenschaftler internationale Spitzenforschung auf dem Gebiet



der Kinderonkologie. Zum ersten Mal auf das KITZ aufmerksam geworden war Familie Scheu durch eine Fernsehendung im Jahr 2017. Olaf Witt, Direktor des translationalen Programms am KITZ, war dort gemeinsam mit einer jungen Patientin aufgetreten, deren Hirntumor trotz mehrerer Operationen und Chemotherapien immer wieder wuchs. Eine auf die Biologie des Tumors zugeschnittene Therapie konnte dem Mädchen schließlich helfen. „Das hat mich sehr beeindruckt, und ich habe mich dann spontan entschlossen, dieses vielversprechende Projekt durch eine Spende ans Deutsche Krebsforschungszentrum zu unterstützen“, blickt Christian Scheu zurück.

Bei dem Projekt handelt es sich um die im Jahr 2015 gestartete Initiative INFORM: Wenn herkömmliche Behandlungsformen nicht zum Erfolg geführt haben, suchen Wissenschaftler und Ärzte im Erbgut der Tumorzellen nach Fehlern, die deren Wachstum antreiben oder ihnen andere Überlebensvorteile verschaffen. Diese Mutationen nutzen sie, um neue Angriffsmöglichkeiten für passgenaue Therapien zu finden. Die Daten, die bei den umfangreichen Untersuchungen anfallen, helfen den Forschern außerdem dabei, die Diagnose zu präzisieren, vererbte Formen von Tumorerkrankungen zu identifizieren, neue Studien zu planen und die betroffenen Patienten bereits jetzt einer passenden klinischen Studie zuordnen zu können.

„Bisher wurden in der INFORM-Studie mehr als 1.300 Tumorproben von krebskranken Kindern untersucht. Mithilfe der Spende wird das INFORM-Team viele weitere genetische Analysen durchführen und damit weiteren Patienten eine Chance auf eine neue Behandlungsoption eröffnen“, so Stefan Pfister, Direktor des präklinischen Programms am KITZ. Das Projekt INFORM wird aktuell noch um ein Medikamenten-Testprogramm erweitert. Darin erstellen die Forscher für jeden einzelnen Tumor ein Profil, mit dem man die individuelle Empfindlichkeit oder auch Resistenz gegenüber allen derzeit für Kinder verfügbaren Krebsmedikamenten bestimm-

men kann. Diese Daten werden anschließend mit der Erbgutanalyse abgeglichen, um die Vorhersagekraft für das Ansprechen auf bestimmte Medikamente weiter zu erhöhen.

„Wir bedanken uns ganz herzlich bei Familie Scheu für ihre überaus großzügige Spende, mit deren Hilfe wir krebskranken Kindern eine zweite Chance geben können“, sagte Michael Baumann, Vorstandsvorsitzender des DKFZ, anlässlich der Spendenübergabe im vergangenen Herbst. Im Rahmen des Besuchs stellte Olaf Witt die Arbeiten seiner Forschungsgruppe im DKFZ vor. Er schloss sich dem Dank an und erklärte: „Bei etwa 25 Prozent der Kinder kehrt nach einer Behandlung der Krebs irgendwann zurück. Diesen Patienten kann INFORM neue Hoffnung auf eine wirksame Behandlung geben.“

Genau das möchte Familie Scheu mit ihrer Spende ermöglichen. „Wenn man sein eigenes Kind durch so eine fürchterliche Krankheit verloren hat, kann man sich sehr gut in die Lage anderer Eltern versetzen, die um das Leben ihrer Kinder bangen müssen“, sagt Christian Scheu. „Es wäre ein wunderbares Geschenk, wenn unsere finanzielle Unterstützung dazu beitragen würde, dass noch viele Kinder erfolgreich therapiert werden können.“



Engagieren auch Sie sich für die Krebsforschung. Ob eine einmalige Spende, regelmäßige Zuwendungen oder eine Spendenaktion: Gerne unterstützen wir Ihr Vorhaben und beantworten Ihre Fragen.  
**Kontaktieren Sie uns:**  
**spende@dkfz.de oder 06221/42-2848**

**Spendenkonto:**  
**Sparkasse Heidelberg**  
**IBAN: DE98 6725 0020 0005 0000 50**  
**BIC: SOLADES1HDB**



# ANGRIFF VON ZWEI SEITEN

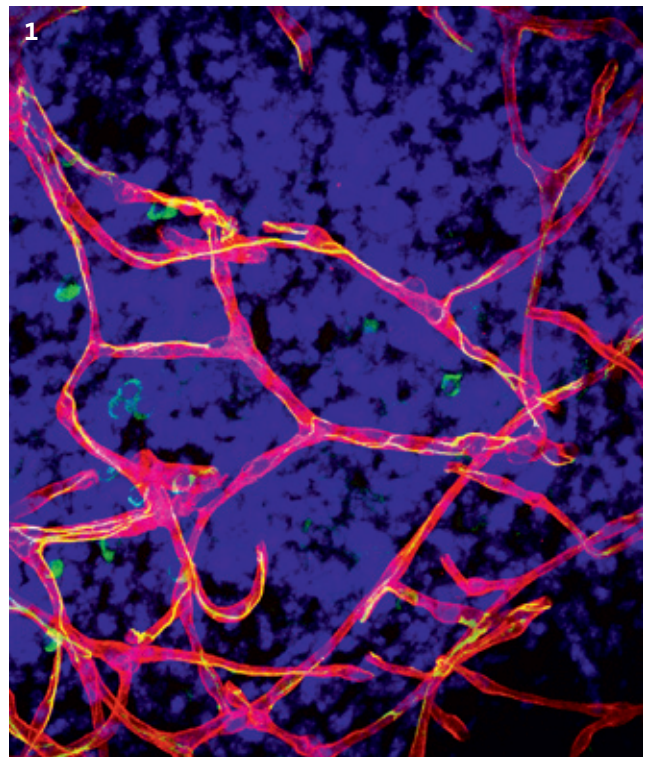
Glioblastome sind äußerst schlecht behandelbar. Auf Medikamente, die bei anderen Krebsarten gut wirken, sprechen diese Hirntumoren kaum an. Der Neuropathologe Karl H. Plate setzt deshalb darauf, einzelne Therapien zu kombinieren.

**E**s gibt Krebsarten, die insbesondere in frühen Stadien gut behandelbar sind. Für das Glioblastom gilt das leider nicht. Wenn dieser besonders bösartige Hirntumor entdeckt wird, beträgt die mittlere Überlebenszeit der Patienten nur noch etwa anderthalb Jahre. Was diesen Tumor so schwierig zu behandeln macht, ist unter anderem sein diffuses Wachstum. Wie ein Pilzgeflecht durchdringt er nach und nach das Gehirn und lässt sich daher operativ nicht vollständig entfernen. Nach der Operation setzen die Ärzte heute meist auf eine Kombination aus Bestrahlung und Chemotherapie. Doch die Wirkung dieser Standardtherapie ist meist begrenzt, und es kommt nach anfangs erfolgreicher Behandlung relativ rasch zu einem Rückfall. Neue zielgerichtete Therapien, mit denen sich andere Tumoren effektiv behandeln lassen, zeigen sich beim Glioblastom nahezu wirkungslos.

Karl H. Plate, der am Universitätsklinikum Frankfurt für das Deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) forscht, und seine Kollegen von den DKTK-Standorten Tübingen, Freiburg, Dresden und Essen/Düsseldorf setzen daher nicht nur auf einen einzelnen Wirkstoff. Sie kombinieren stattdessen zwei Angriffslinien gegen das Glioblastom. Zum einen sind das die körpereigenen Immunzellen: T-Zellen können Tumorzellen angreifen und zerstören. Doch die Krebszellen haben Wege gefunden, den Angriff durch das Immunsystem zu blockieren.

Mit der Hilfe sogenannter Immun-Checkpoint-Inhibitoren lassen sich diese „Bremsen“ wieder lösen: Die Moleküle verhindern, dass die Tumorzellen den gegen sie gerichteten Angriff des Immunsystems unterdrücken. Bei Haut- und Lungen-

krebs ist dieses Vorgehen bereits in vielen Fällen erfolgreich. Bei anderen Krebsarten, darunter auch das Glioblastom, bislang jedoch nicht. Denn die T-Zellen kommen erst gar nicht in ausreichend großer Zahl in den Tumor hinein. Die Gründe dafür sind noch nicht vollständig geklärt. Eine besondere Eigenschaft der Krebszellen ist jedoch bereits bekannt: Sie tragen



nur relativ wenige Molekülstrukturen auf ihrer Oberfläche, aus denen das Immunsystem ihren problematischen Zustand ablesen kann. Forscher und Ärzte zählen das Glioblastom deshalb zur Gruppe der „kalten“ Tumoren. Darüber hinaus spielt bei einem Angriff durch die Immunzellen auch die Funktionsweise des Gefäßsystems eine wichtige Rolle.

Die Forscher versuchen deshalb, das spezielle Gefäßsystem des Tumors mithilfe einer zweiten Wirkstoffgruppe zu beeinflussen. Sie setzen dabei auf Substanzen, die schon seit längerer Zeit eingesetzt werden. Die Medikamente sollen verhindern, dass neue Blutgefäße entstehen, die den schnell wachsenden Tumor mit ausreichend Sauerstoff und Nährstoffen versorgen. „Indem man die Blutzufuhr abschneidet, soll der Tumor gewissermaßen ausgehungert werden“, beschreibt Plate den Wirkmechanismus. Inzwischen wissen die Forscher, dass diese Substanzen auch die Immunreaktion gegen den Tumor stärken können.

### Immunzellen die Arbeit erleichtern

Tatsächlich überlebten Mäuse signifikant länger, die zusätzlich zu Immun-Checkpoint-Inhibitoren auch zwei Wirkstoffe erhielten, die auf verschiedenen Wegen das Wachstum der Blutgefäße unterdrücken. Die Kombination von Immuntherapie und Hemmung der Angiogenese schafft eine Mikroumgebung, in der die Immunzellen effizienter arbeiten können. „Dadurch sehen wir wesentlich bessere Erfolge, als wenn die Wirkstoffe einzeln angewendet werden“, erklärt Plate.

Der Neuropathologe hat auch eine Idee, warum das so ist. Forscher der Harvard Medical School haben entdeckt, dass eine Blockade des Moleküls, das für die Ausbildung neuer Blutgefäße verantwortlich ist, auch einen zweiten positiven Effekt hat: Die eingesetzten Wirkstoffe führen die Tumorgefäße in eine Art Normalzustand zurück. Das erleichtert den T-Zellen den Übertritt von den Blutgefäßen ins Tumorgewebe. Die Substanzen schaffen also eine günstigere Umgebung im Tumorgewebe, so dass die Immunzellen ihrer Arbeit effektiver nachgehen können. „Man muss beide Signalwege gleichzeitig hemmen, um einen positiven Effekt zu sehen“, erklärt Plate.

Nach Untersuchungen an Mäusen hat nun bereits eine klinische Studie begonnen. „Zunächst schließen wir nur Patienten ein, die an einem Rezidiv leiden. Doch unsere Neuroonkologen planen schon Studien bei Patienten mit einem noch nicht vorbehandelten Tumor“, berichtet Plate über die weiteren Pläne.

Außerdem hat er sich zum Ziel gesetzt, das Glioblastom genauer zu charakterisieren. „Ich denke, wir haben es hier gar nicht mit einer Art von Tumor zu tun, sondern mit einer Gruppe von Tumoren“, erklärt er. „Vermutlich spricht jede Subgruppe auf eine andere Therapie am besten an.“ Sollte sich das bestätigen, könnten zukünftig spezielle Biomarker dabei helfen, die für den individuellen Tumor am besten geeignete Behandlung zu finden.

// Claudia Doyle



Neue Ergebnisse aus der Krebsforschung sollen möglichst schnell bei den Patienten ankommen. Mit diesem Ziel hat sich im Jahr 2012 das DKFZ mit Forschungseinrichtungen und Kliniken an acht Standorten zum **Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung**, kurz DKTK, zusammengeschlossen.

**1+2** Karl H. Plate (hinten), Kavi Devraj und Yvonne Reiss möchten zukünftig eine spezielle Kombinationstherapie gegen Glioblastome einsetzen. Bei Mäusen (Bild 1) führt die Behandlung dazu, dass sich die Blutgefäße (rot) des aggressiven Hirntumors „normalisieren“ und eine geordnetere Struktur annehmen.



Für seine Forschung zum Hepatitis C-Virus erhielt **Ralf Bartenschlager** den Prince Mahidol Award des thailändischen Königshauses im Bereich „Medizin“. Die mit einem Preisgeld von 100.000 US-Dollar verbundene Auszeichnung wurde Ende Januar in Bangkok von Prinzessin Maha Chakri Sirindhorn, der Präsidentin der Stiftung und Enkelin des Namensgebers Prinz Mahidol von Songkla, verliehen. Ralf Bartenschlager forscht als Virologe am Universitätsklinikum Heidelberg und am DKFZ. Er hat durch seine Arbeiten entscheidend zur Entwicklung von antiviralen Medikamenten beigetragen.

**Ana Banito** wurde für ihre Forschung an Sarkomen mit dem Preis der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften ausgezeichnet. Gestiftet wird der mit 10.000 Euro dotierte Preis von der Monika Kutzner Stiftung. Bei ihrer Arbeit am DKFZ und am Hopp-Kindertumorzentrum Heidelberg (KITZ) widmet sich die Nachwuchsgruppenleiterin der Entstehung von Weichteilsarkomen, einer Gruppe bösartiger Tumoren, die häufig bei Kindern und Jugendlichen auftritt. Mit ihrer Forschung zielt Banito darauf ab, die Auswirkungen charakteristischer Veränderungen im Erbgut der Krebszellen besser zu verstehen.



Gleich zweifach wurde **Sander Lambo** vom Hopp-Kindertumorzentrum Heidelberg (KITZ) für seine Forschung ausgezeichnet. Er erhielt sowohl den mit 7.500 Euro dotierten Waltraud-Lewenz-Preis des DKFZ als auch den mit 5.000 Euro dotierten Dr. Holger Müller Preis. Dieser wird an Nachwuchswissenschaftler vergeben, die sich der Erforschung seltener Krankheiten widmen. Lambo forscht an embryonalen Tumoren mit mehrschichtigen Rosetten (ETMR), einer besonders schlecht behandelbaren Form kindlicher Hirntumoren, deren Entstehung bislang noch weitgehend ungeklärt ist.

Der Deutsche Krebspreis in der Kategorie „Experimentelle Forschung“ wurde in diesem Jahr an **Andreas Trumpp** verliehen. Durch seine Arbeiten hat der Abteilungsleiter am DKFZ und Direktor des Stammzellinstituts HI-STEM das Konzept der Tumorstammzellen untermauert und dadurch wesentlich zum Verständnis der Krebsentstehung sowie der Ausbreitung von Krebs im Körper beigetragen. Der Deutsche Krebspreis, gestiftet von der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Krebsstiftung, zählt zu den höchsten Auszeichnungen in der deutschen Krebsmedizin und ist in jeder Sparte mit 7.500 Euro dotiert.



#### Impressum

34. Jahrgang, Ausgabe 1/2020  
ISSN 0933-128X

#### Herausgeber

Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

#### Verantwortlich

Dr. Katharina Gudd  
Stabsstelle Strategische Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit

#### Redaktion

Frank Bernard

#### An dieser Ausgabe haben außerdem mitgearbeitet

Dr. Janosch Deeg, Claudia Doyle, Julia Geulen, Dr. Anna Kraft,  
Dr. Stefanie Reinberger, Nicole Schuster, Julia Thiel, Kerstin  
Wittenberg

#### Gestaltung

Bohm und Nonnen, Büro für Gestaltung GmbH, Darmstadt

#### Druck

Laub GmbH & Co. KG, Elztal-Dallau

#### Abonnement

Sie können die Zeitschrift einblick kostenlos abonnieren unter  
[www.dkfz.de/einblick](http://www.dkfz.de/einblick). Das Heft erscheint drei- bis viermal  
pro Jahr. Den digitalen einblick können Sie über die kostenlose  
einblick-App für iOS und Android lesen.

#### Nachdruck

Die Wiedergabe und der Nachdruck von Artikeln aus einblick sind  
nur mit ausdrücklicher Genehmigung der Redaktion erlaubt.

#### Redaktionsanschrift

Deutsches Krebsforschungszentrum  
Strategische Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit  
Im Neuenheimer Feld 280  
D-69120 Heidelberg

Telefon: +49 (0)6221 422854  
Telefax: +49 (0)6221 422968  
E-Mail: [einblick@dkfz.de](mailto:einblick@dkfz.de)  
[www.dkfz.de/einblick](http://www.dkfz.de/einblick)

#### Bildnachweis

Titelbild: Bohm und Nonnen  
Innenteil: Hans-Joachim Rickel/BMBF (S. 3 oben,  
S. 22/23), Thanatip S./shutterstock (S. 3 unten links,  
S. 16/17), Tobias Schwerdt/DKFZ (S. 3 unten rechts,  
S. 4, S. 6-9), Daniel Paech/DKFZ (S. 5 unten),  
Alexander Kuzovlev/shutterstock (S. 12/13), Thordur  
Oskarsson/DKFZ (S. 15), Kuliperko/shutterstock  
(S. 18-20), Almut Schulze/DKFZ (S. 20 Mitte), Bohm  
und Nonnen/DKFZ (S. 25 oben), Institute of  
Pharmacology University of Bern (S. 25 Mitte),  
Mama Belle and the kids/shutterstock (S. 26),  
Cancer Immunology Research/AACR (S. 28), Karl H.  
Plate (S. 29), Prince Mahidol Foundation (S. 30 oben),  
Judith Affolter (S. 30 Mitte rechts), Jutta Jung/DKFZ  
(S. 30 Mitte links), event-foto.de (S. 30 unten)

Viele weitere Informationen, Pressemitteilungen  
und Nachrichten, mehr über uns und unsere Arbeit  
finden Sie auf unserer Homepage [www.dkfz.de](http://www.dkfz.de)

Sie finden das DKFZ auch auf Facebook, YouTube,  
Instagram und bei Twitter.

Für die bessere Lesbarkeit der Texte wird auf die  
Verwendung beider Geschlechtsformen verzichtet.  
Damit ist keine Bevorzugung eines Geschlechts  
verbunden.

**dkfz.** DEUTSCHES  
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM  
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT  
KREBSINFORMATIONSDIENST

Fragen zu Krebs?  
Wir sind für Sie da.



0800 – 420 30 40 (kostenlos)  
täglich von 8 bis 20 Uhr



[krebsinformationsdienst@dkfz.de](mailto:krebsinformationsdienst@dkfz.de)



[www.krebsinformationsdienst.de](http://www.krebsinformationsdienst.de)



**dkfz.**

DEUTSCHES  
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM  
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT



Forschen für ein Leben ohne Krebs