



2.2017

# ein blick

Altern  
und Krebs

**dkfz.**

DEUTSCHES  
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM  
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT



2

EDITORIAL

## Liebe Leserinnen und Leser,

„Von Männern fernhalten, sie sind den Ärger nicht wert“, so lautete die Antwort von Jessie Gallan, als sie an ihrem 109. Geburtstag nach dem Geheimnis ihres langen Lebens gefragt wurde. Auch wenn die damals älteste Schottin mit dieser Lebensweisheit offenbar recht erfolgreich war – das wahre Geheimnis ewiger Jugend hat die Menschheit bislang noch nicht gefunden. Dafür verstehen die Forscher immer besser, was in Zellen und Organen passiert, wenn der Organismus altert. Wir zeigen, wie sie anhand bestimmter Moleküle sogar messen können, ob ein Mensch vergleichsweise schnell oder eher langsam altert.

Dass ein Mensch überhaupt 80 Jahre oder älter werden kann, verdankt er nicht zuletzt den Stammzellen – sie gewährleisten den Nachschub an frischen Zellen. DKFZ-Forscher haben jedoch herausgefunden, dass die Stammzellen des Blutes keinen Stress mögen. Ruhen sie, geht es ihnen gut. Sind sie aber im Dauereinsatz, etwa aufgrund einer anhaltenden Infektion, altern auch sie schneller, und es steigt zudem das Krebsrisiko.

Wenn Krebspatienten von ihrer Erkrankung erfahren, sind sie im Schnitt schon fast 70 Jahre alt. Bei der Behandlung spielt das eine wichtige Rolle: Manche Therapien verkraftet der Organismus im fortgeschrittenen Alter nicht mehr. Wir haben mit Ärzten und Wissenschaftlern über die Herausforderungen bei der Behandlung älterer Patienten gesprochen.

Eine interessante Lektüre wünscht Ihnen

*Frank Bernd*



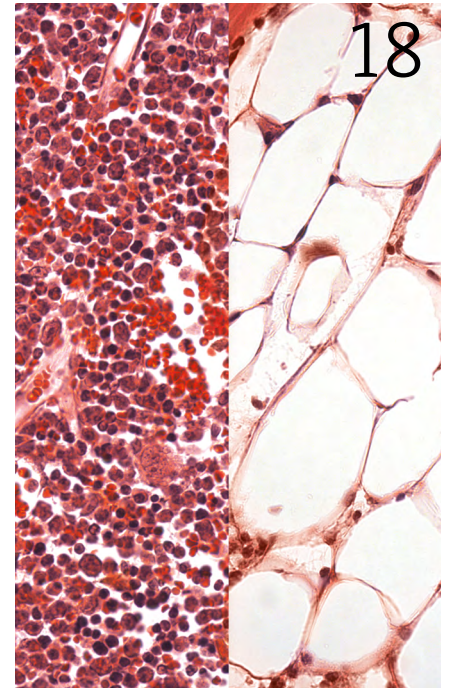
### EINBLICK APP

mehr Informationen unter:  
[www.dkfz.de/einblick](http://www.dkfz.de/einblick)

# Inhalt

- 4 News
- 6 Fünf Fragen zu Altern und Krebs
- 8 Abteilungsporträt:  
Chaperone und Proteasen
- 12 Krebs im Alter –  
besondere Herausforderungen
- 16 Interview:  
Vom Forscher zum Unternehmer
- 18 Gestresste Stammzellen
- 22 Stiftungsprofessur Chromatin-Netzwerke
- 24 Das Alter messen
- 28 Interview mit Ingrid Grummt
- 30 Der DKTK-Standort Freiburg
- 32 Altersrekorde
- 33 Rätsel
- 34 Preise und Auszeichnungen
- 35 Impressum





12

### Krebs im Alter

Im Alter wird der Körper weniger belastbar. Für die Behandlung von Krebspatienten stellt das eine besondere Herausforderung dar.

16

### Plötzlich Chef

Nisit Khandelwal hat den Sprung vom Wissenschaftler zum Unternehmer gewagt. Der ehemalige DKFZ-Doktorand leitet nun die Forschung eines Biotech-Start-ups.

22

### Engagement für die Forschung

Maßgeschneiderte Therapien für Krebspatienten – um diesem Ziel einen Schritt näher zu kommen, finanziert CTS Eventim eine Stiftungsprofessur am DKFZ.

**11 Liter** reinen Alkohol hat jeder über 15-jährige Deutsche im Jahr 2014 im Schnitt getrunken.

(EU-Durchschnitt: 10,6 Liter)

## Problembewusstsein beim Thema Alkohol zu niedrig

Mit dem Alkoholatlas Deutschland 2017 weist das Deutsche Krebsforschungszentrum auf die gesundheitlichen Risiken durch übermäßigen Alkoholkonsum hin und macht auf dessen gesellschaftliche Folgen aufmerksam.

Alkoholkonsum verursacht der Gesellschaft direkte und indirekte Kosten von rund 39 Milliarden Euro im Jahr. Außerdem ist risikanter Alkoholkonsum in gehobenen sozioökonomischen Schichten stärker verbreitet als etwa unter Arbeitslosen.

Nachzulesen sind diese und zahlreiche weitere Informationen rund um das Thema Alkohol nun im ersten Alkoholatlas des DKFZ. Gefördert durch das Bundesgesundheitsministerium und auf Initiative der Drogenbeauftragten der Bundesregierung, Marlene Mortler, legt das DKFZ einen umfassenden Überblick über die Verbreitung des Alkoholkonsums in Deutschland, über seine Folgen und die Spannweite der international diskutierten Handlungsoptionen vor. Die Anzahl derer, die Alkohol in gesundheitlich problematischer Menge zu sich nehmen, ist enorm – allein in Deutschland gilt der Alkoholkonsum von etwa 9,5 Millionen Menschen als riskant, mehr als 20.000 sterben

jedes Jahr an den Folgen. Ute Mons, Leiterin der Stabsstelle Krebsprävention im DKFZ, sieht deshalb dringenden Bedarf, für das Thema Alkohol zu sensibilisieren: „Mit dem Alkoholatlas möchten wir dazu einen Beitrag leisten. Er soll als Grundlagenwerk eine Basis für die Präventionsarbeit liefern.“



### Darmkrebsvorsorge

## Neue Tests liefern vergleichbare Ergebnisse

Ein Vergleich von neun immunologischen Tests ergab, dass alle die große Mehrheit der Darmkrebserkrankungen entdecken.

Die Darmkrebs-Vorsorge ist in diesem Jahr einfacher und zuverlässiger geworden: Es stehen neue immunologische Tests zur Verfügung, die erkennen, ob sich im Stuhl der Blutfarbstoff Hämoglobin befindet. Dies dient als Hinweis darauf, ob ein Patient an Darmkrebs oder einer Darmkrebsvorstufe erkrankt ist. Hermann Brenner und sein Team im DKFZ haben nun neun verschiedene Tests einem direkten Vergleich unterzogen. Ihr Ergebnis: Alle ent-

decken die große Mehrheit der Darmkrebserkrankungen und auch viele Darmkrebsvorstufen. Dieses Resultat erleichtert insbesondere den Ärztinnen und Ärzten zukünftig die Beratung, denn bislang war völlig unklar, ob die Tests tatsächlich vergleichbar sind. Brenner und Kollegen stellten allerdings fest, dass sich die Testverfahren in der Häufigkeit positiver Ergebnisse teils deutlich unterscheiden, wenn die Forscher jeweils den vom Hersteller

angegebenen Schwellenwert zugrunde legten. Passten sie den Wert, ab dem ein Verdacht auf Darmkrebs vorliegt, jedoch an, lieferten alle Tests sehr ähnliche Ergebnisse. Aus diesen Zahlen lassen sich nun bundesweite Empfehlungen für Schwellenwerte einzelner Tests ableiten. Die immunologischen Testverfahren werden von den Krankenkassen bezahlt und sollen dabei helfen, mehr Menschen zu einer Vorsorgeuntersuchung zu motivieren.



## Chronischer Zelltod begünstigt Leberkrebs

Um Zellen zu ersetzen, die im Zuge chronischer Lebererkrankungen sterben, erhöht sich in dem Organ die Zellteilungsrate – und mit ihr das Krebsrisiko.

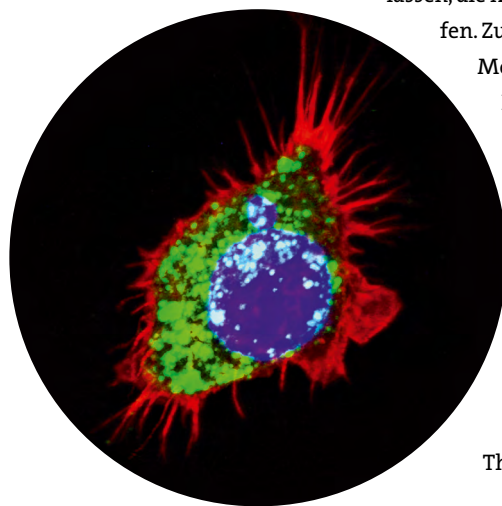
Leberzellkrebs entwickelt sich häufig aus einer chronischen Lebererkrankung heraus. Menschen, die an Leberzirrhose, Hepatitis B oder C, Fettleibigkeit oder Typ-2-Diabetes leiden, sind besonders gefährdet. Ein Team um Mathias Heikenwälder vom DKFZ hat nun gemeinsam mit Wissenschaftlern der Universität Zürich gezeigt, dass das anhaltende Zellsterben in dem betroffenen Gewebe maßgeblich für die Entstehung von Tumoren verantwortlich ist. In der chronisch erkrankten Leber erleiden zahlreiche Zellen starke Schäden, wovon insbesondere auch das Erbgut betroffen ist. Die geschädigten Zellen leiten daraufhin den eigenen Zelltod ein und verhindern dadurch, dass sie aufgrund von Mutationen entarten. Sterben aber über einen längeren Zeitraum viele Zellen gleichzeitig, müssen sich die verbleibenden Leberzellen umso häufiger teilen, um den Gewebeverlust auszugleichen. Auf Dauer überfordert das die Zellen jedoch, und es schleichen sich beim Kopieren der DNA Fehler ein. Je mehr Zellen von solchen Mutationen betroffen sind, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass trotz aller Kontrollmechanismen schließlich doch eine Krebszelle entsteht. Die Forscher fanden heraus, dass das Enzym Caspase 8 an diesen Prozessen in unterschiedlichen Funktionen beteiligt ist. Seine genaue Rolle soll nun im Detail untersucht werden.

## Krebszellen drücken auf die Immunbremse

Leukämiezellen entziehen sich einem Angriff durch das Immunsystem, indem sie bestimmte Immunzellen zu ihren unfreiwilligen Helfern machen.

Damit sich Krebszellen erfolgreich ausbreiten und vermehren können, müssen sie einen Weg finden, der körpereigenen Abwehr zu entgehen. Wissenschaftler um Martina Seiffert vom Deutschen Krebsforschungszentrum haben nun eine Erklärung gefunden, wie das bei der chronischen lymphatischen Leukämie gelingt. Die entarteten Zellen lösen eine entzündliche Reaktion aus und beeinflussen damit andere Blutzellen derart, dass die Immunabwehr gedrosselt wird. Eine entscheidende Rolle kommt dabei einem bestimmten Typ von Immunzellen zu, den Monozyten. Seiffert und ihr Team konnten zeigen, wie diese von den Leukämiezellen manipuliert werden. Die Krebszellen senden kleine Bläschen, sogenannte Exosomen, in ihre Umgebung aus, in denen eine besondere Art von kurzen RNA-Molekülen verpackt ist. Diese lösen bei den Monozyten verschiedene Reaktionen aus: Zum einen bilden sie auf ihrer Oberfläche vermehrt ein spezielles Protein, über das sie anderen Immunzellen das Signal zukommen lassen, die Krebszellen nicht anzugreifen.

Zum anderen etablieren die Monozyten mit Hilfe von Botenstoffen ein entzündliches Milieu, in dem die Krebszellen besonders gut wachsen und sich vermehren. Durch ihre Forschung haben die DKFZ-Wissenschaftler gleich mehrere neue Angriffspunkte für zukünftige Therapien identifiziert.



1

## Was versteht man unter Altern?

Altern ist keine Krankheit. Zumindest sehen das die meisten Wissenschaftler so. Auch wenn viele mit dem Begriff Altern in erster Linie körperlichen und geistigen Verfall in Verbindung bringen, beschreibt er zunächst nur folgenden Vorgang: Ein Organismus durchläuft im Laufe der Zeit verschiedene Veränderungen, die nicht mehr rückgängig zu machen sind. Auch die Pubertät ist nach dieser Definition eine Stufe des Alterns. Allerdings geht das Altern beim Menschen – und praktisch allen höheren Organismen – damit einher, dass die Fähigkeit des Körpers, zu regenerieren und sich an Umwelteinflüsse anzupassen, nachlässt. Altern wird somit vom Verlust körperlicher Funktionen begleitet und führt dadurch früher oder später zum Tod des Organismus.

6

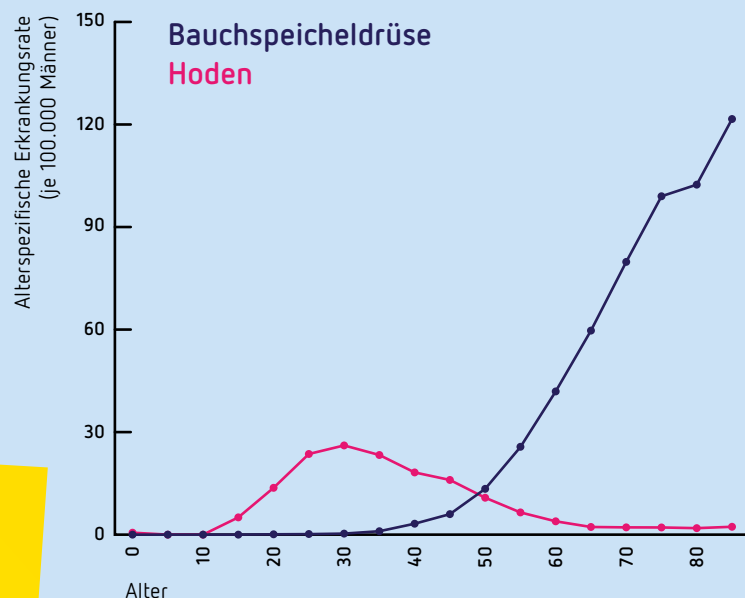
# Altern und Krebs

2

## Wie altert der Mensch?

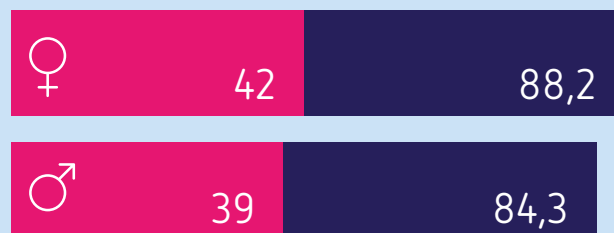
Der Alterungsprozess ist noch nicht im Detail verstanden. Fest steht jedoch: Wie eine Maschine, die sich in Betrieb befindet, nehmen auch Zellen und Organe im Laufe der Zeit zwangsläufig Schaden. Beispielsweise entstehen bei der Energiegewinnung in den Kraftwerken der Zellen immer auch extrem reaktionsfreudige Moleküle, die die umgebenden Strukturen schädigen. Ist bei einer schwer geschädigten Zelle dann eine Reparatur nicht mehr möglich, muss sie durch eine neue ersetzt werden. Hier spielen die Stammzellen eine wichtige Rolle. Sie können zeitlebens neue Zellen hervorbringen, doch auch sie altern. Auch in ihrem Erbgut sammeln sich über die Jahre Schäden an. Das führt schließlich dazu, dass die Fähigkeit der Organe, sich zu regenerieren, im Laufe der Zeit nachlässt – der Organismus altert. Dieser Prozess lässt sich möglicherweise verlangsamen. Dass er sich komplett stoppen oder sogar umkehren lässt, halten viele Forscher jedoch für unwahrscheinlich.

## Nicht alle Krebsarten treten am häufigsten im Alter auf



## Lebenserwartung für Neugeborene

2017  
1871



Alter in Jahren

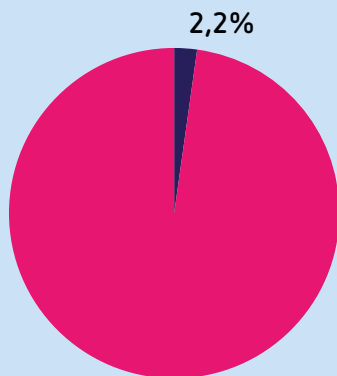


3

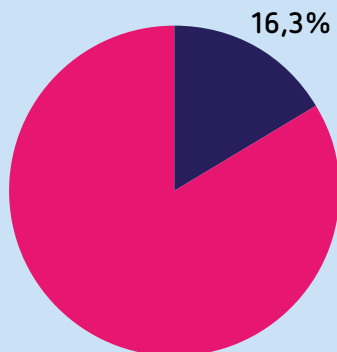
## Warum altert der Mensch?

Es gibt unzählige Theorien zur Frage nach dem Warum. Altert der Mensch und stirbt schließlich, um dem eigenen Nachwuchs die begrenzten Ressourcen zu überlassen? Ist deshalb das Altern womöglich genetisch programmiert? Oder ist es doch nur ein notwendiges Übel? Beide Ansätze finden Befürworter. Zwei Aspekte sind hier möglicherweise von Bedeutung: Ein Lebewesen verfügt nicht über unbegrenzte Ressourcen und auch wenn es nicht altert, ist es nicht unsterblich. Tiere können etwa verhungern oder gefressen werden. Ein Rotkehlchen wird zum Beispiel praktisch nie so alt, dass sich bei ihm Symptome des Alterns zeigen. Für den Vogel lohnt es sich somit auch nicht, den Körper unter hohem Energieaufwand für eine Lebensphase instand zu halten, die er doch nicht erreichen wird. So lautet zumindest eine weit verbreitete Theorie. Seine Energie investiert das Tier stattdessen darin, möglichst viele gesunde Nachkommen zur Welt zu bringen und aufzuziehen. Auch in der Evolution des Menschen hat sicher eine ähnliche Form der „Kosten-Nutzen-Rechnung“ stattgefunden. Ob dieser Aspekt jedoch allein das Phänomen des Alterns erklären kann, ist fraglich.

Risiko, in den nächsten 10 Jahren an Krebs zu erkranken



35-jährige Frau



75-jährige Frau

Quelle: RKI Krebs in Deutschland (10. Ausgabe 2015)

4

## Ist Krebs eine Krankheit des Alters?

Fast alle Krebsarten treten bei älteren Menschen häufiger auf als bei jüngeren – wenngleich es Ausnahmen gibt. Einer Krebserkrankung liegen immer Veränderungen des Erbguts zugrunde. Entweder ist die DNA selbst geschädigt, oder eine fehlgesteuerte Regulation führt dazu, dass Gene zu selten oder zu häufig abgelesen werden. Solche Veränderungen können ganz unterschiedliche Ursachen haben: Manche chemische Substanzen oder auch UV-Strahlung können das Erbgut schädigen. Es kommt aber auch regelmäßig zu Fehlern, wenn eine Zelle ihre DNA vor einer Teilung für die beiden Tochterzellen kopiert. Selten, aber dennoch regelmäßig, gelingt es dann nicht, den Schaden zu reparieren. Die Folge: Je länger ein Mensch lebt, desto mehr verändert sich sein Erbgut. Damit steigt im Alter die Wahrscheinlichkeit, an Krebs zu erkranken.

5

## „Altern vs. Krebs“

Altern könnte auch der Preis dafür sein, dass ein Mensch nicht so häufig an Krebs erkrankt. In einer Zelle, die DNA-Schäden angehäuft hat, muss eine Entscheidung darüber fallen, ob sie aus dem Verkehr gezogen wird oder weiter ihren Dienst tun darf. Eine wichtige Rolle spielen dabei sogenannte Tumorsuppressorgene. Mit ihrer Hilfe setzt die Zelle Programme in Gang, über die sie sich selbst unschädlich macht, bevor sie zu einer Krebszelle wird. Experimente mit Mäusen zeigten, dass sich die Zellen länger teilen konnten, wenn die Forscher diese Programme ausschalteten. Die Organe blieben länger funktionstüchtig und die Tiere lebten länger. Doch der Preis für die verlängerte Jugend ist hoch: Ohne absichernde Mechanismen steigt das Krebsrisiko enorm.

// Frank Bernard

„Moleküle des Lebens“ – so beschrieb im Oktober 2017 das Nobelpreiskomitee die fundamentale Rolle der Proteine in lebenden Organismen. Den Chemie-Nobelpreis verlieh das Gremium den Erfindern einer Mikroskopiemethode, die Proteine in ihren räumlichen Strukturen darstellen kann. Denn erst wenn ein Protein eine spezifische dreidimensionale Struktur bildet, erhält es seine eigentliche Funktion. Genau dieser Vorgang beschäftigt auch Bernd Bukau bereits seit mehreren Jahrzehnten. Der Molekularbiologe ist Direktor des Zentrums für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg (ZMBH) und leitet am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) die Abteilung „Chaperone und Proteasen“. Gemeinsam mit seinen Mitarbeitern untersucht er unter anderem, wie Proteine entstehen und wie sie sich falten, um zu ihrer endgültigen Form zu finden. Was steuert und reguliert diesen Ablauf? Welche Kontrollmechanismen gibt es, und was passiert mit fehlerhaften Proteinen?

Antworten auf diese Fragen suchte der Wissenschaftler bereits, als er im Jahr 1989 als Projektleiter ans ZMBH kam. Zwischenzeitlich hatte er für fünf Jahre einen Lehrstuhl für Biochemie an der Universität Freiburg inne. Seit 2002 ist Bukau Professor für Molekularbiologie an der Universität Heidelberg. Inzwischen leitet er nicht nur das ZMBH und eine Abteilung im DKFZ, er ist auch Ko-Direktor der DKFZ-ZMBH Allianz. Das verleihe ihm eine Brückenfunktion, so Bukau, da er Forschungsprojekte beider Zentren verknüpfe. Davon würden beide Einrichtungen profitieren – und auch er persönlich: „Die Allianz hat mir viele neue Themen nähergebracht, die mir sonst verschlossen geblieben wären.“

Den Mittelpunkt seiner Arbeit stellen schon seit etlichen Jahren die Proteine dar. „Sie sind diejenigen Biomoleküle, die in den Zellen die Arbeit machen“, so Bukau. Bei fast allen Prozessen, die in einem lebendigen Organismus stattfinden, sind sie beteiligt – Moleküle des Lebens eben.

### Die Proteinfabriken

Ihre Herstellung übernehmen spezielle Proteinfabriken, die Ribosomen. Diese lesen die genetische Information aus den sogenannten messenger-RNAs ab und fügen die einzelnen Aminosäuren zu einer Kette zusammen. Für jede Proteinvariante wird eine charakteristische Kette zusammengesetzt, die sich dann in einer ganz bestimmten Art und Weise faltet. Letztlich wenden sich dabei hydrophobe Bereiche des Proteins nach innen, also weg von der wässrigen Umgebung in der Zelle, während sich hydrophile Teile den Wassermolekülen zuwenden und mit ihnen interagieren. Erst dieser Schritt verleiht dem jeweiligen Protein seine Funktion. Eine nicht korrekt gefaltete Kette ist für die Zelle wertlos – und kann sie im schlimmsten Fall sogar schädigen und zu Erkrankungen führen.

Und bei der Faltung kann so manches schiefgehen: Es gibt beispielsweise etliche Zwischenzustände, in denen das Protein gewissermaßen hängen bleiben kann; oder es schleichen sich kleine Fehler in der Struktur ein. Das passiert besonders dann, wenn die Umstände ungünstig sind – beispielsweise bei erhöhten Temperaturen, wie es bei Fieber der Fall ist. Und bereits ein einziger ‚fehlerhafter Knick‘ in der Struktur kann deren Funktion maßgeblich beeinträchtigen.

Umso erstaunlicher ist es, dass die Proteinsyn-





# QUALITÄTSKONTROLLE IN DER ZELLE

Bernd Bukau und seine Mitarbeiter erforschen, wie Proteine in der Zelle entstehen und wie dieser Prozess reguliert und kontrolliert wird. Läuft dabei etwas schief, kann das zum Beispiel zu Krebs oder altersbedingten Krankheiten führen.



these in der Regel sehr zuverlässig arbeitet. „Besonders wenn man bedenkt, dass eine Zelle pro Minute mehrere zehntausend Proteine herstellt und die Konzentration von Proteinen innerhalb einer Zelle

nur die richtige Faltung, sondern tragen auch dazu bei, dass sich mehrere einzelne Proteinketten zu einer funktionellen Einheit zusammenlagern. „Die große Mehrheit der Proteine in einer Zelle bilden mit anderen zusammen spezifische Komplexe. Erst so können sie überhaupt ihre biologischen Funktionen wahrnehmen“, erklärt Bukaus Mitarbeiterin Ayala Shiber.

Lange habe man gedacht, dass dieser Prozess der Komplexbildung stochastisch ablaufe, sich die einzelnen Proteine also gewissermaßen zufällig in der Zelle treffen und dann aneinander binden. Die Forschergruppe konnte jedoch nachweisen, dass entstehende Proteinabschnitte, schon während sie aus dem Ribosom herauswachsen gezielt an Untereinheiten ihrer Partner in den Proteinkomplexen koppeln. Es handelt sich also um einen regulierten Ablauf, der bereits am Ribosom stattfindet. Hier ist ein Konglomerat aus verschiedenen Steuerungsmechanismen am Werk, und die Chaperone spielen dabei eine zentrale Rolle. Shiber erforscht derzeit, wie diese zahlreichen Faktoren räumlich und zeitlich zusammenarbeiten und wie sie die Komplexbildung koordinieren.



extrem hoch ist“, verdeutlicht Bukau. „Ein System aus zahlreichen verschiedenen Komponenten regelt, steuert und balanciert diesen Prozess.“

Eine besondere Rolle spielen dabei die Chaperone. Der französischen Wortherkunft nach handelt es sich dabei um ‚Anstandsdamen‘, die neu synthetisierte Proteine dabei unterstützen, sich korrekt zu falten. Sie beschützen diese etwa vor Kontakten, die ihnen Schaden zufügen könnten – daher ihr Name. Daneben gibt es Chaperone, die falsch gefaltete Proteine aufspüren, und andere, die diesen helfen, wieder den richtigen Zustand einzunehmen. Auch sind manche in der Lage, verklumpte Proteine voneinander zu lösen.

Erst in den letzten zehn Jahren haben Forscher, darunter auch Bukau und seine Kollegen, erkannt, dass Chaperone und andere molekulare Faltungshelfer schon bei der Entstehung eines Proteins am Ribosom beteiligt sind. Sie unterstützen dort nicht

## Qualitätskontrolle und Reparatur

Daneben haben Wissenschaftler etliche weitere molekulare Komponenten aufgespürt, die jeweils eine genau definierte Rolle übernehmen und gemeinsam mit den Chaperonen ‚Qualitätskontrolle und Wiederherstellung‘ realisieren. „Man muss sich das Ganze als sehr dynamisches Netzwerk vorstellen, das ständig die korrekte Faltung kontrolliert und fehlgefaltete Proteine repariert“, so Bukau.

Mit zunehmendem Alter arbeitet dieses System immer weniger zuverlässig, was zu Krankheiten führen kann. Zum Beispiel bilden sich bei Alzheimer oder Parkinson Proteinklumpen, welche die Zelle schädigen; bei Krebs entstehen häufig mutierte oder überflüssige Proteine in der Zelle, die dazu neigen, miteinander zu verkleben.

Bukaus Team beschäftigt in diesen Zusammenhang besonders eine Frage, die seine Mitarbeiterin Anne Wentink stellvertretend stellt: „Gibt es einen Weg zurück?“ Und tatsächlich haben die Forscher bereits ein System aus Chaperonen entdeckt, das

im Reagenzglas unterschiedliche Proteinklumpen wieder auflösen kann – unter anderem die bei Parkinson auftretenden alpha-Synuclein-Proteinaggregate. Die Hauptrolle bei diesem Prozess spielt ein Chaperon mit dem Namen HSP70. Es dockt an den Proteinklumpen an und entwirrt das Knäuel, bildlich gesprochen.

Wentink möchte herausfinden, wie der Mechanismus im Detail funktioniert. Mit hochauflösenden Mikroskopen und biochemischen Methoden kann sie beobachten, was passiert: Chaperone binden an bestimmte herausstehende Bereiche der Proteine und brechen sie dann regelrecht auseinander, so ihr vorläufiges Ergebnis. Bei diesem Prozess sind neben HSP70 weitere molekulare Faltungshelfer involviert, die gut orchestriert zusammenarbeiten. Allerdings entstehen dabei auch kleinere, herausgelöste Proteinklumpen, von denen nicht klar ist, ob sie eventuell giftig für die Zellen sind. „Es ist also eine Yin-und-Yang-Situation, bei der wir noch nicht wirklich wissen, wie die Aktivität der Chaperone bei neurodegenerativen Erkrankungen einzuschätzen ist“, resümiert Bukau.

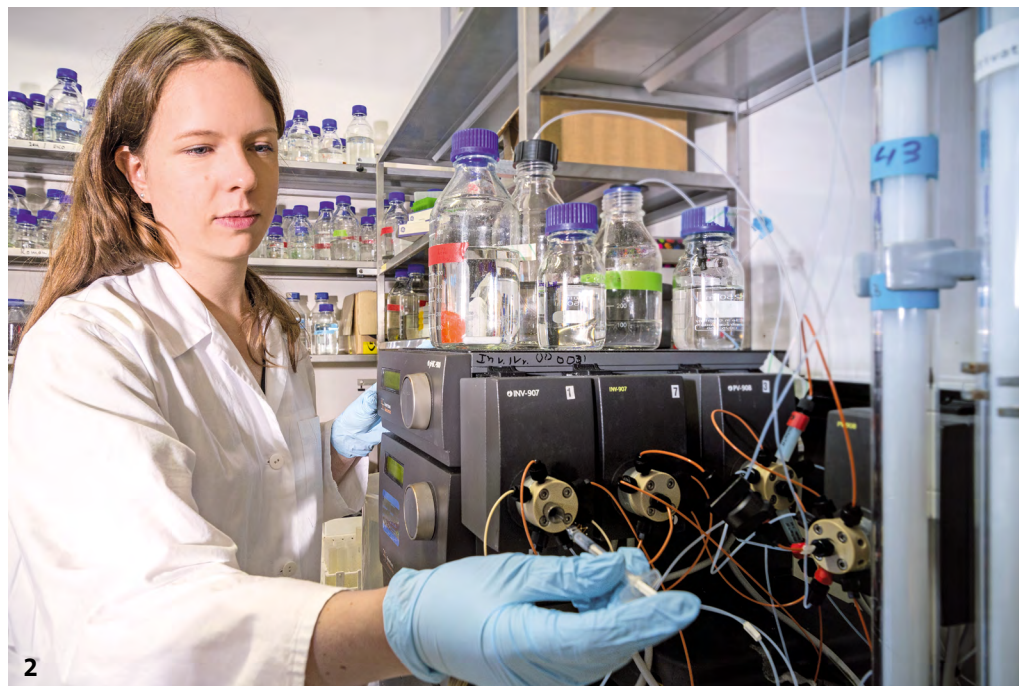
Auch bei Krebs spielen die Chaperone eine eher unrühmliche Rolle: Sie unterstützen den erhöhten Proteinbedarf der mutierten Zellen und verhindern, dass sie durch ein spezielles Selbstmordprogramm sterben. Krebszellen nutzen die ‚Anstandsdamen‘ also gewissermaßen gezielt aus, um nicht den Weg einschlagen zu müssen, den der Körper eigentlich für mutierte Zellen vorgesehen hat: „Je mehr HSP70 in Tumoren vorkommt, desto schlechter ist die Prognose“, sagt Bukau. „Hier wäre also das Interesse, HSP70 zu hemmen, damit speziell die Krebszellen sterben und sich nicht vermehren.“ Klar sei die Arbeit seiner Gruppe Grundlagenforschung, fügt er an. „Für die Entwicklung passender Therapien und Medikamente ist diese aber unerlässlich.“

Weil bei der Faltung der Proteine einiges schiefgehen kann, ist die Qualitätskontrolle umso wichtiger. Mit zunehmendem Alter arbeitet dieses System jedoch immer unzuverlässiger.

// Janosch Deeg

**1** Wie entstehen funktionelle Proteine? Mathilde Bertolini, Ayala Shiber und Kai Fenzl (v.l.) untersuchen, wie Aminosäureketten ihre dreidimensionale Struktur finden und sich zu Proteinkomplexen zusammenlagern.

**2** Lassen sich Proteinklumpen in den Zellen wieder auflösen? Anne Wentink möchte herausfinden, welche Rolle sogenannte Hitzeschockproteine bei diesem Prozess spielen.







# KREBS IM ALTER

## Andere Patienten, andere Tumoren, andere Herausforderungen

Der Anteil alter Patienten ist unter Krebspatienten vergleichsweise hoch, und er wird noch weiter steigen. Immer mehr reift die Erkenntnis, dass sehr alte Patienten eine spezielle Krebsversorgung benötigen, um ihnen optimal gerecht zu werden. Auch die Krebsforschung muss sich darauf einstellen. Denn Krebstherapien, die bei jüngeren Menschen funktionieren, sind im Alter nicht zwangsläufig ideal. Auch der Tumor ist nicht unbedingt derselbe – selbst wenn er genauso heißt.

**K**nappe eine halbe Million Menschen erkrankt in Deutschland jedes Jahr neu an Krebs. Annähernd jeder fünfte ist über achtzig. Dabei sind nur etwa fünf Prozent der Bevölkerung 80 Jahre oder älter. Alte Menschen sind von Krebserkrankungen also überproportional häufig betroffen. Trotzdem spielen sie in der klinischen Forschung kaum eine Rolle. „In vielen klinischen Studien sind Patienten über 65 stark unterrepräsentiert oder werden erst gar nicht aufgenommen“, sagt Eva Winkler, Oberärztin in der Medizinischen Onkologie am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) in Heidelberg. Für die meisten Standardtherapien in der Krebsmedizin gibt es daher kaum Daten zu Wirksamkeit und Verträglichkeit bei älteren Patienten.

Lassen sich die Erkenntnisse von jüngeren Patienten nicht einfach übertragen? Eher nicht. „Die Werkzeuge, mit denen wir abschätzen, wer fit für eine Therapie ist, sind für alte Menschen zu ein-

dimensional“, betont Anne Berger, ebenfalls Oberärztin am NCT. „Sie werden der Komplexität des alternden Menschen nicht gerecht.“ Auf ihr Bauchgefühl verlassen sollten sich Ärzte auch nicht: „Ohne eine systematische Beurteilung werden alte Menschen häufig falsch eingeschätzt“, so Berger. Das geht in beide Richtungen: Manch schwer dementer Mensch schafft es, lange eine Fassade aufrecht zu erhalten und fit zu wirken. Umgekehrt werden immer wieder Menschen wegen eines hohen kalendrischen Alters als nicht mehr fit genug angesehen, obwohl sie „biologisch“ jünger sind.

### Neue Sprechstunde für alte Krebspatienten

Um alten Menschen gerechter zu werden, wurde in Heidelberg jetzt im Kontext des Zentrums für Geriatrische Onkologie und Biologie in der Metropolregion Rhein Neckar (ZOBEL) eine Sprechstunde für



Krebspatienten über siebzig eingerichtet. Sie findet einmal die Woche statt. „Wir entscheiden gemeinsam, wer davon besonders profitiert. Gern würden wir alle Patienten über siebzig nehmen, aber dazu

Gleichzeitig werden die Teilnehmer ausführlich dazu befragt, was sie von einer Krebsbehandlung erwarten und wo ihre Präferenzen liegen.

„Letztlich geht es immer um die Frage, welche Patienten im hohen Alter genauso behandelt werden sollten wie jüngere Patienten, bei welchen Patienten die Therapieintensität reduziert werden sollte und bei wem vielleicht ganz auf nebenwirkungsträchtige, tumorspezifische Therapien verzichtet werden sollte“, so Winkler. „Im Idealfall können wir aus der PAC-E-Studie Erkenntnisse ableiten, die uns und den Patienten bei dieser schwierigen Entscheidung helfen.“

### Mühsam: Zur Medikation bei alten Krebspatienten wird zu wenig geforscht

Darauf, dass sich der Körper alter Menschen physiologisch von dem jüngerer Menschen unterscheidet, weisen die DKFZ-Forscher Ben Schöttker und Dana Clarissa Muhlack

hin, die in das Netzwerk Alternsforschung der Universität Heidelberg eingebunden sind. „Die beiden wichtigsten Organe für den Abbau von Chemotherapeutika, die Leber und die Niere, altern. Auch der Stoffwechsel verändert sich, der Körperfettanteil wird größer“, erläutert Dana Clarissa Muhlack.

Diese Prozesse haben vielfältige Auswirkungen und greifen ineinander. In letzter Konsequenz steigt dadurch das Risiko, dass Medikamente aller Art schlechter vertragen werden. Dabei geht es allerdings nicht nur um die eigentliche Krebstherapie. Auch die Begleitmedikamente können Schaden anrichten. Dazu zählen Arzneimittel, die Krebspatienten erhalten, um Übelkeit und Erbrechen vorzubeugen, Magen-Darm-Probleme zu lindern, um Schmerzen zu stillen oder auch Mittel mit beruhigender Wirkung. Einige dieser Medikamente haben Nebenwirkungen, die bei alten Menschen besonders problematisch sind: Sie können die kognitiven Fähigkeiten beeinträchtigen, können zu Schwindel und Stürzen führen oder Sehstörungen verursachen. Hinzu kommt, dass ältere Menschen oft an weiteren, teils chronischen, Krankheiten leiden. Auch die dagegen eingenommenen Medikamente zählen zur

fehlen die Kapazitäten“, so Berger. In der Sprechstunde werden die verschiedenen Dimensionen des Alterns systematisch erfasst. Am Ende steht ein Gesamtbild, das etwas über die Gebrechlichkeit, englisch „frailty“, des Krebspatienten aussagt. „Patienten mit hoher Frailty haben ein höheres Risiko, Krebstherapien nicht zu vertragen. Dieses Wissen kann dann in die individuellen Therapieentscheidungen einfließen“, sagt Berger.

Das Frailty-Assessment in der neuen Spezialsprechstunde ist auch Teil der PAC-E-Studie, die Experten um Eva Winkler zusammen mit Kollegen aus Ulm durchführen. Hierbei werden alte Krebspatienten einerseits und altersgleiche Probanden ohne Krebs andererseits verglichen, um besser abschätzen zu können, was bei alten Menschen mit Krebs Folge von Erkrankung und Krebstherapie und was Folge der ohnehin bestehenden Gebrechlichkeit ist.



Begleitmedikation und können Wechselwirkungen mit Krebstherapien haben.

Um in die Problematik der Begleitmedikation etwas mehr Licht zu bringen, hat Ben Schöttker eine Beobachtungsstudie konzipiert. Deren Ziel ist es, zu erfassen, wie sich Änderungen an der Begleitmedikation kurz vor Beginn der Krebstherapie auswirken und ob es möglicherweise günstig ist, wenn begleitend eher weniger Medikamente gegeben werden. „Das Konzept für diese Studie ist vorhanden, und wir sind dabei, eine Finanzierung zu beantragen. Grundsätzlich müsste in dem Schnittbereich von Geriatrie und Onkologie viel mehr geforscht werden“, so Ben Schöttker.

### Tumorbiologie im Alter: Leukämie ist nicht gleich Leukämie

Dass das Alter der Patienten bei deren Behandlung eine Rolle spielt, zeigt sich auch auf dem Fachgebiet von Alwin Krämer. Der Leiter der Klinischen Kooperationseinheit Molekulare Hämatologie/Onkologie am DKFZ und am Heidelberger Universitätsklinikum beschäftigt sich mit

Fehlern bei der Zellteilung als einem Mechanismus, der an Krebserkrankungen beteiligt sein kann. Solche Fehler führen zu defekten Chromosomen. Das sind die Träger der Erbsubstanz. Chromosomenabschnitte können auf andere Chromosomen „versetzt“ werden. Es können ganze Stücke oder gar ganze Chromosomen

fehlen oder neu hinzukommen.

Krämer hat mit Kollegen Chromosomendefekte bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) genauer untersucht. Es zeigte sich, dass AML-Patienten unterschiedlich viele Chromosomendefekte haben. Manche haben nur einen, andere gar keinen und wieder andere mehrere. „Dabei haben ältere Patienten über sechzig wesentlich häufiger viele Chro-

mosomenfehler als jüngere Patienten“, so Krämer. Er spricht von „komplex-aberranten Karyotypen“. Ein möglicher Grund dafür ist, dass die Zuverlässigkeit der Zellteilung mit dem Alter abnimmt.

Die Unterschiede haben Konsequenzen: „Wir wissen, dass AML-Patienten mit komplex-aberrantem Karyotyp eine Heilungschance von unter 10 Prozent haben, während Patienten mit einzelnen Umlagerungen relativ gute Aussichten haben“, betont Krämer. Das führt zu einem Dilemma: An sich bräuchten Patienten mit vielen Chromosomenfehlern eine Transplantation von Spenderblutzellen. Das aber ist eine Behandlung, die so belastend ist, dass sie im höheren Alter oft nicht mehr in Frage kommt.

Auch deswegen versuchen Krämer und Kollegen, durch Grundlagenforschung besser zu verstehen, warum das Erbgut der Krebszellen im Alter instabiler wird und die Zellteilung nicht mehr so präzise verläuft. Möglicherweise finden sich so Ansatzpunkte für Therapien, die bei alten Menschen besser einsetzbar sind als die Stammzelltransplantation. Bei Mäusen kennt man bereits ein Eiweiß, dessen Produktion im Alter verringert ist, was mit Fehlern bei der Zellteilung und mehr Tumoren einhergeht. „Beim Menschen scheint dieses spezielle Eiweiß aber nicht altersabhängig zu sein“, betont Krämer. Er untersucht jetzt an weißen Blutkörperchen von gesunden Blutspendern andere Eiweiße, deren Produktion altersabhängig ist und die die Zellteilung von Krebszellen beim Menschen beeinflussen könnten.

Krebs im Alter hat also viele Facetten. Alte Krebspatienten sind „anders“ als jüngere, weil ihr Körper älter ist, ihr Stoffwechsel anders funktioniert und sie deswegen Medikamente oft schlechter vertragen. Sie sind aber auch „anders“, weil sich ihre Krebserkrankung biologisch von jener bei jüngeren Patienten unterscheiden kann – auch dann, wenn sie eigentlich den gleichen Namen trägt.

// Philipp Grätzel von Grätz

Im Alter ändert sich der Stoffwechsel. Dadurch steigt das Risiko, dass Krebstherapien und Begleitmedikamente schlechter vertragen werden.



# „Ich lerne noch Tag für Tag dazu.“

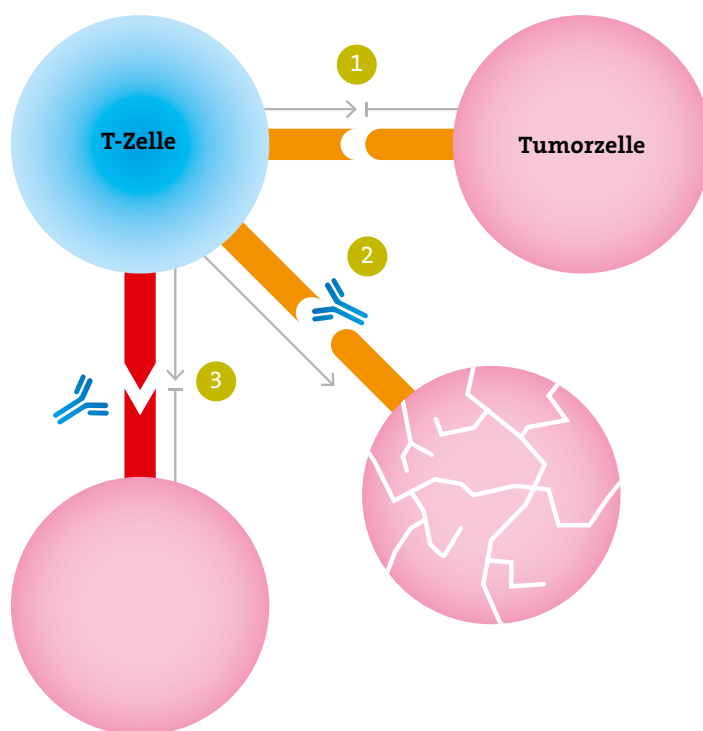
16

INTERVIEW

Nisit Khandelwal hat den Sprung vom Wissenschaftler zum Unternehmer gewagt. Im Jahr 2011 kam er als Doktorand ins DKFZ und untersuchte, wie Krebszellen der Immunantwort entkommen. Inzwischen ist er Vorstandsmitglied eines Biotech-Start-ups. Die von ihm und seinem Doktorvater Philipp Beckhove mitgegründete iOmX Therapeutics AG möchte die Ergebnisse seiner Forschung in neue Therapien für Krebspatienten überführen.

→ Als Wissenschaftler ein eigenes Unternehmen zu führen unterscheidet sich sicher von der Arbeit in einer großen Forschungseinrichtung. Wie fühlen Sie sich in dieser Rolle?

Es ist ein unglaubliches Gefühl und bisher eine sehr positive Erfahrung. Aber es bringt auch viel persönliche Verantwortung mit sich – zum Beispiel für ein Team von sehr talentierten Leuten, die sich entschlossen haben, mit mir an einem ehrgeizigen Traum zu arbeiten. Ich muss mich nun täglich um die unterschiedlichsten Dinge kümmern: Angefangen von der wissenschaftlichen Planung über organisatorische Entscheidungen, patentrechtliche Fragen bis hin zu personalbezogenen Themen. Das ist natürlich etwas völlig anderes als meine bisherige Arbeit an einem Forschungszentrum wie dem DKFZ.



Im Normalfall entfernt das Immunsystem entartete Zellen, sobald es diese erkennt. Krebszellen können jedoch über spezielle Proteine auf ihrer Oberfläche Signale senden und dadurch die Immunzellen von einem Angriff abhalten <sup>1</sup>. Bei einer bestimmten Form der Immuntherapie sollen deshalb Antikörper verhindern, dass die Immunzellen diese Signale erhalten, indem sie die beteiligten Proteine blockieren.

Die Krebszellen werden dann getötet <sup>2</sup>. Da dieser Ansatz bislang nur bei einer relativ kleinen Gruppe von Patienten erfolgreich ist, haben Nisit Khandelwal und seine Kollegen nach weiteren Proteinen gesucht, über die Tumorzellen das Immunsystem ausbremsen <sup>3</sup>. Gelingt es, solche Interaktionen zu unterbinden, können zukünftig noch mehr Patienten von einer Immuntherapie profitieren.

### Warum haben Sie sich damals entschieden, am DKFZ zu promovieren?

Ich hatte damals die Chance, mich an einigen der besten europäischen Krebsforschungsinstitute vorzustellen, darunter auch am DKFZ. Nach diesen Interviews war schnell klar, dass das DKFZ aus verschiedenen Gründen die erste Wahl für mein PhD-Studium sein würde. Vor allem hat mich der Aufbau des Graduiertenprogramms sehr angesprochen und nun, nachdem ich es abgeschlossen habe, kann ich sicher sagen, dass es das beste ist, das man sich als Doktorand wünschen kann. Ein sehr wichtiger und entscheidender Faktor war natürlich auch mein Doktorvater Philipp Beckhove, in dessen Abteilung ich gearbeitet habe. Heidelberg als Stadt mit ihrem internationalen studentischen Flair und war ebenfalls ausschlaggebend. Hier konnte ich Leute aus allen Teilen der Welt kennenlernen und einige Freundschaften fürs ganze Leben knüpfen.

### Was hat Sie am Thema Immunologie fasziniert?

Das menschliche Immunsystem ist eine sehr komplexe Angelegenheit, und komplexe Dinge begeistern mich einfach. Es ist unglaublich, wie unser Immunsystem alle passenden Werkzeuge entwickelt hat, um Krebs zu bekämpfen, und wie gleichzeitig Tumoren wiederum Abwehrkräfte entwickelt haben, um diesem Angriff zu entkommen. Die Interaktion der beiden Kräfte und unser wissenschaftliches Bestreben, das Gleichgewicht zu Gunsten des Immunsystems zu verschieben, ist das, was mich fasziniert.

### Wann haben Sie gedacht, dass Ihre Geschäftsidee erfolgreich und ein eigenes Unternehmen das Richtige für Sie sein könnte?

Ich muss sagen, dass mit der Gründung von iOmX alles ziemlich schnell ging. Mit Fortschreiten meiner Forschung wurde immer klarer, dass wir unser Verfahren weiterentwickeln und ausbauen mussten, um unsere bisherigen Erkenntnisse über neuartige therapeutische Ziele in praktikable Behandlungsmöglichkeiten für Patienten zu übersetzen. Dazu brauchten wir eine solide Finanzierung und mussten uns breiter aufstellen, als wir es bis dahin im Forschungslabor tun konnten. Ein Start-up-Unternehmen war der nächste logische Schritt. Die enge Zusammenarbeit mit der Stabsstelle Technologietransfer des DKFZ war eine großartige Unterstützung dabei, unsere Forschung in geschütztes geistiges Eigentum zu verwandeln – der Baustein für iOmX.

### Im vergangenen Jahr konnten Sie 40 Millionen Euro an Investitionen zur Finanzierung Ihres Unternehmens einwerben. Was bedeutet das für Ihre Arbeit?

Es ist ein enormer Vertrauensbeweis und eine großartige Anerkennung für all die harte Arbeit und Innovationskraft, die unsere Gruppe insgesamt in dieses Forschungsprojekt gesteckt hat. Es eröffnet uns erstmals die Möglichkeit, unsere Erkenntnisse von der Grundlagenforschung in die konkrete Entwicklung von Wirkstoffen zu übertragen. Als Forscher ist dies die größtmögliche Erfüllung.

### Was würden Sie anderen jungen Wissenschaftlern raten, die sich mit dem Gedanken tragen, ein eigenes Unternehmen zu gründen?

Eigentlich lerne ich auf dieser Reise immer noch Tag für Tag in einer exponentiellen Steigerungsrate dazu. Ich verfüge also noch nicht über viel Weisheit, die ich teilen könnte. Aber eine entscheidende Sache, die ich bei der Gründung meines eigenen Unternehmens beherzigt habe, war, zu vertrauen und keine Angst zu haben, wenn es darum ging, meinen Forscherdrang auf die nächste Stufe zu heben. Man muss den Mut haben zu springen, um zu lernen, wie man fliegt!

Das Interview führte // Nicole Schuster



#### ZUR PERSON

**Nisit Khandelwal** absolvierte seinen Bachelor-Abschluss in Biotechnologie am Vellore Institute of Technology in Indien, seinen Master-Abschluss in Biomedical Sciences an der University of Edinburgh in Großbritannien. 2011 kam er als Stipendiat der „Helmholtz International Graduate School for Cancer“ ans DKFZ, wo er 2014 promovierte. Anschließend arbeitete er in der Abteilung von Philipp Beckhove an einem gemeinsamen Forschungsprojekt zwischen DKFZ und Bayer HealthCare. Seit 2016 ist Nisit Khandelwal als Vorstandsmitglied für die Forschung des DKFZ Spin-offs iOmX Therapeutics mit Sitz in Martinsried verantwortlich.



The background of the entire page is a high-magnification microscopic image of tissue, likely a blood smear or a section of bone marrow. It shows a dense population of cells with prominent, dark, round nuclei and lighter, granular cytoplasm and extracellular matrix. The overall color palette is dominated by shades of pink, red, and orange, with the dark nuclei providing a strong contrast.

# WIR KÖNNEN DIE UHR **NICHT** **ZURÜCKDREHEN**

Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko, an Leukämie zu erkranken. Doch welcher Mechanismus verknüpft diese beiden Prozesse? Der DKFZ-Forscher Michael Milsom glaubt, dass die Ursache in den Blutstammzellen liegt. Infektionen, Blutverlust oder Entzündungen stressen die Stammzellen. Sie müssen sich immer häufiger teilen und sammeln dabei Mutationen an.



Jeder Mensch altert, jeden Tag. Manche langsamer, andere schneller. Anfangs sind die Änderungen nur klein, kaum wahrnehmbar. Die Haut wirft Falten. Die Haare ergrauen. Altersflecken zieren die Hände. Alles nur Äußerlichkeiten, alles nicht so schlimm. Schlimmer sind aber manche Veränderungen, die sich anfangs unsichtbar abspielen. Im fortgeschrittenen Alter machen sie sich dann bemerkbar: Schon harmlose Erreger können das Immunsystem an den Rand seiner Kräfte bringen. Und ab dem sechzigsten Geburtstag kommt es vermehrt zu Herzerkrankungen, Schlaganfällen oder Krebs. Wie diese Krankheiten entstehen, ist vor dem Hintergrund der beständig alternden Gesellschaft in westlichen Ländern eine immer drängendere Frage. Die Lebenserwartung steigt, doch kerngesund altern die wenigsten.

„Wir lernen immer mehr über das Altern, aber wir haben den Prozess noch nicht richtig verstanden“, sagt Michael Milsom. Er leitet die Abteilung Experimentelle Hämatologie, die am DKFZ und am Heidelberger Stammzellinstitut HI-STEM angesiedelt ist. Milsoms Spezialgebiet sind die Stammzellen des blutbildenden Systems, sogenannte hämatopoetische Stammzellen. Menschen werden mit einem Überschuss an diesen Stammzellen geboren. Sie versorgen den Körper ein Leben lang mit neuen Blutzellen. Man weiß seit den 1950er Jahren, dass sie das selbst dann noch tun, wenn man sie einem



Menschen entnimmt und bei einem anderen Menschen einsetzt. Leukämiepatienten erhalten deshalb Blutstammzellen eines Spenders. Die Zellen stammen entweder aus dessen Blut oder aus dem Knochenmark, denn dort findet die Blutbildung statt.

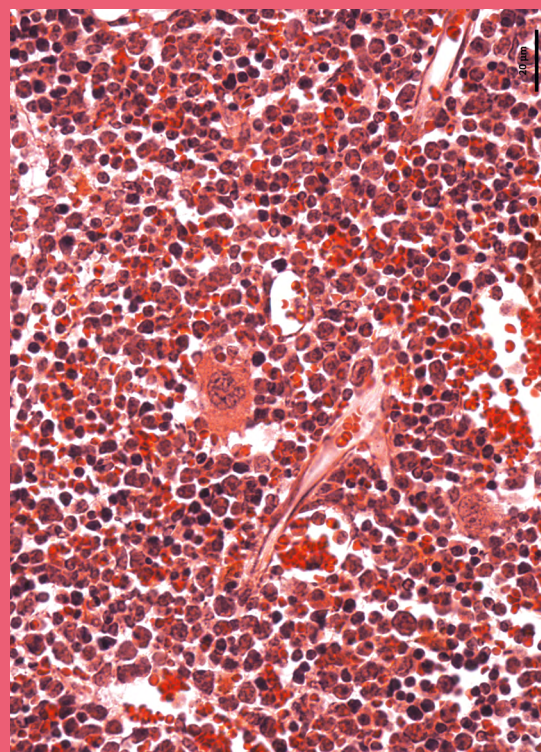
Es gibt Zeiten, da haben die Blutstammzellen fast nichts zu tun. Ihr Stoffwechsel läuft auf Sparflamme. Sie dämmern vor sich hin und warten auf ihren Einsatz. Der kommt zum Beispiel dann, wenn eine Virusinfektion durch den Körper wirbelt und weiße Blutkörperchen in großer Zahl den Kampf mit den Erregern aufnehmen. Oder wenn der Körper durch eine Wunde Blut verliert. Jetzt erwachen die Blutstammzellen, sie teilen sich und regenerieren die fehlenden Blutzellen. Anschließend fallen sie in ihren Dämmerzustand zurück. Doch der Einsatz kann Spuren hinterlassen.

### Gestresste Stammzellen

Jedes Mal, wenn eine Zelle sich teilt, muss sie dazu ihren etwa einen Meter langen Erbgutfaden verdoppeln. Sie muss jeden einzelnen der insgesamt 3,2 Milliarden Bausteine möglichst exakt kopieren. Dazu wird der doppelsträngige, eng gewickelte DNA-Strang zunächst entwirrt und in zwei einzelne Stränge aufgespalten. Komplexe Enzyme füllen dann jeden der beiden Einzelstränge wieder zu zwei neuen Doppelsträngen auf. Das passiert rasend schnell, zwischen 50 und 100 Bausteine pro Sekunde schaffen die Enzyme in menschlichen Zellen. Sie arbeiten hochpräzise, aber perfekt sind sie nicht. Hin und wieder unterläuft ihnen ein Fehler und sie bauen einen falschen Baustein in die DNA ein.

Auch auf anderen Wegen schleichen sich Mutationen ins Erbgut. Wenn der Stoffwechsel auf Hochtouren läuft und die Kraftwerke der Zelle Energie produzieren, dann entstehen als Nebenprodukt sehr reaktionsfreudige Sauerstoffverbindungen. Gelingt es der Zelle nicht, diese frühzeitig abzufangen, können sie das Erbgut schädigen.

Die meisten dieser Fehler bemerken und korrigieren die Zellen. Andere rutschen durch. „Durchschnittlich 14 Mutationen pro Jahr sammeln sich in einer menschlichen Blutstammzelle an“, erläutert Milsom. „Bei einem 50-jährigen Menschen macht



1

das etwa 700 Mutationen pro Zelle.“ Meist sind die Veränderungen harmlos und bleiben für immer unentdeckt. Doch manchmal sind die Folgen schwerwiegend. Denn im Erbgut ist der Bauplan der Proteine gespeichert, und durch Veränderungen können die molekularen Maschinen ihre Funktion verlieren. Zudem befinden sich in der DNA Steuerelemente, über die die Zelle reguliert, wann und in welchen Mengen bestimmte Proteine gebildet werden. Auch hier kann ein Fehler fatale Konsequenzen haben und das Gleichgewicht der Zelle empfindlich stören.

Vor kurzem hat Michael Milsom gezeigt, dass schädliche Einflüsse wie Infektionen oder Entzündungen die Blutstammzellen dazu zwingen, sich besonders schnell und oft zu teilen. Dieser Stress erhöht die Rate an DNA-Schäden, und das kann wiederum zu Krebs führen. Milsom nutzte für seine Experimente Mäuse, die an einer Erkrankung leiden, die der Fanconi-Anämie beim Menschen ähnelt. Bei Patienten mit Fanconi-Anämie beginnt das blutbildende Knochenmark schon in frühen Jahren zu versagen. Sie leiden unter Blutarmut und erkranken später häufig an Leukämie oder anderen Krebsarten. Dafür verantwortlich sind Defekte im DNA-Reparatursystem.

Milsom und sein Team vermuteten, dass erbgutschädigende Einflüsse bei Blutstammzellen schnell Symptome zeigen sollten, wenn diese die Schäden nur unzureichend reparieren können. Die Forscher

setzten die Fanconi-Mäuse deshalb Einflüssen aus, die das blutbildende System stressen, zum Beispiel einer Virusinfektion. Dann beobachteten sie, wie sich die Blutstammzellen veränderten. „Eine einzelne Infektion, ein Blutverlust oder ein anderer singulärer Stressfaktor stellt für die Blutstammzellen kein Problem dar“, erklärt Milsom. Doch wenn die Mäuse wieder und wieder gestresst werden, wenn die Blutstammzellen ihren Dämmerzustand ständig verlassen und sich teilen, dann summieren sich die DNA-Schäden extrem schnell.

Irgendwann sind einige Blutstammzellen der Mäuse so stark mutiert, dass der Körper sie freiwillig vernichtet. Eine Vorsichtsmaßnahme, besser weg als außer Kontrolle. Die verbleibenden Blutstammzellen müssen infolgedessen immer härter arbeiten, um das Blutsystem mit Zellnachschub zu versorgen. Es beginnt ein Teufelskreis, denn durch die höhere Teilungsrate kommt es wiederum zu weiteren Mutationen. Verpasst der Körper es dann, die mutierten Zellen rechtzeitig auszusortieren, kann Krebs entstehen.

Die Ergebnisse dieser Studien lassen sich auch auf den Menschen übertragen. Menschen mit chronischen Erkrankungen wie Tuberkulose oder Hepatitis, bei denen die Blutstammzellen ständig gefordert werden, haben dadurch ein höheres Risiko, an Krebs zu erkranken. Genau wie ältere Menschen, deren Blutstammzellen im Laufe ihres langen

Lebens Mutationen angehäuft haben oder bereits vom Körper vorsorglich vernichtet worden sind. Je weniger Blutstammzellen ein Mensch noch hat, desto anfälliger ist das System für neue Erschütterungen.

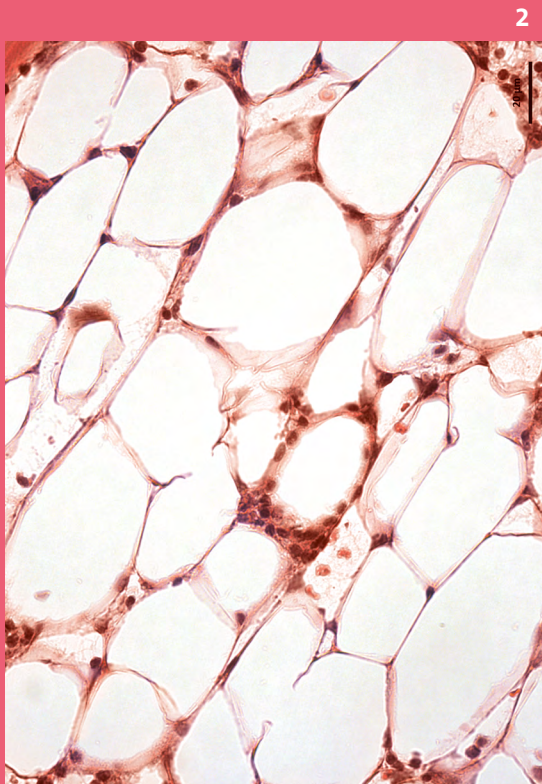
„Jedes Mal, wenn eine Stammzelle sich teilt, hat sie wieder die Gelegenheit, Fehler zu machen“, sagt Milsom. Um möglichst gesund zu altern wäre es also gut, wenn die Stammzellen so wenig wie möglich aktiv werden. Hier könnten neue Therapien ansetzen.

Eine große Herausforderung bei diesem Forschungsthema ist die Zeit. „Es dauert sehr lange, bis jemand altert“, sagt Milsom halb im Scherz. „Das bei Menschen wissenschaftlich zu begleiten, ist nahezu unmöglich.“ Mit Mäusen geht es schneller, Alterungserscheinungen zeigen sich nach 18 bis 24 Monaten. Die Fanconi-Mäuse sind deshalb ein ideales Modell, um zu untersuchen, wie Blutstammzellen auf unterschiedliche Arten von Stress reagieren, wie das Gewebe altert und wann bösartige Tumoren entstehen. Daraus erhofft Milsom sich neue Erkenntnisse darüber, wie man das Krebsrisiko reduzieren könnte.

Langfristig hat er sich zum Ziel gesetzt, das komplexe Phänomen des Alterns besser zu verstehen. Das könnte dazu beitragen, Menschen ein gesundes Altern zu ermöglichen. „Viele Leute sagen, dass wir eines Tages nicht mehr altern werden, dass wir alte Zellen verjüngen werden, aber daran glaube ich nicht“, erklärt er. „Wir können die Uhr nicht zurückdrehen. Aber vielleicht gelingt es uns, den Prozess zu verlangsamen.“

// Claudia Doyle

**Je häufiger die Blutstammzellen aus ihrem Schlafzustand gerissen werden, desto schneller zeigen sie Alterserscheinungen.**



**1+2** Weckt man Blutstammzellen aus dem Ruhezustand, bleibt das für normale Mäuse zunächst ohne Folgen: Ihr Knochenmark ist vollgepackt mit Blutzellen verschiedener Reifestadien (1). Bei Mäusen mit defekter DNA-Reparatur dagegen führt diese Behandlung zum „Knochenmarksversagen“, anstelle der Blutzellen haben sich Fettzellen angesiedelt (2).





## Große Herausforderungen – großes Engagement

Maßgeschneiderte Therapien für Krebspatienten – um diesem Ziel einen Schritt näher zu kommen, finanziert der Ticketing- und Live Entertainment-Anbieter CTS Eventim eine Stiftungsprofessur am Deutschen Krebsforschungszentrum. Das Unternehmen stellt dafür eine Million Euro zur Verfügung. Karsten Rippe, der auf die neue Professur berufen wurde, möchte zukünftig Fehler beim Auslesen des Erbguts für einzelne Krebszellen aufschlüsseln.

**W**arum sprechen manche Krebspatienten auf ein Medikament an und andere nicht? Warum überleben einige Krebszellen die Behandlung? Für eine erfolgreiche Krebstherapie müssen die Ärzte ihren Gegner so genau wie möglich kennen. Karsten Rippe, Abteilungsleiter im DKFZ, hat sich deshalb das Ziel gesetzt, den Krebszellen mit Hilfe eines neu entwickelten Verfahrens noch mehr Informationen zu entlocken. Das soll die Grundlage für eine zielgerichtete Therapie liefern. Von der Universität Heidelberg und dem DKFZ ist Rippe nun auf die neu eingerichtete Stiftungsprofessur für Chromatin-Netzwerke berufen worden. Der Biophysiker freut sich über das Vertrauen, das die beiden Einrichtungen

seiner Arbeit entgegenbringen. Sein besonderer Dank gilt der Unterstützung durch CTS Eventim: „Diese großzügige Förderung bietet uns die Möglichkeit, wichtige neue Technologien am DKFZ zu entwickeln, von denen hoffentlich viele Krebspatienten in Form einer maßgeschneiderten Therapie profitieren werden.“

Der Kampf gegen Krebs ist einer der Schwerpunkte des gesellschaftlichen Engagements von CTS Eventim. Klaus-Peter Schulenberg, Gründer und Vorstandsvorsitzender des im MDax notierten Unternehmens, zählt schon seit vielen Jahren zu den Unterstützern des Deutschen Krebsforschungszentrums. Im Advisory Council, einem Kreis von Förderern und Freunden des

Gemeinsam für ein Leben ohne Krebs:  
Klaus-Peter Schulenberg, Vorstandsvorsitzender  
der CTS EVENTIM (Bild links), unterstützt die  
Forschung von Karsten Rippe (unten) im DKFZ.

DKFZ, ist er beispielsweise ein Mitglied der ersten Stunde. Mit der Finanzierung der Stiftungsprofessur geht Schulenberg nun noch einen Schritt weiter: Über einen Zeitraum von fünf Jahren stellt das von ihm geführte Unternehmen eine Million Euro für die Forschung bereit – die höchste Spendensumme in der Geschichte von CTS Eventim. „Der Kampf gegen Krebs zählt auch im Zeitalter der Wissensgesellschaft zu den größten Herausforderungen“, so Schulenberg. „Deshalb wollen wir Herrn Dr. Rippe und sein Team bei dieser wichtigen Aufgabe nach Kräften unterstützen.“

Josef Puchta, kaufmännischer Vorstand des DKFZ, betont, wie wichtig solches Engagement inzwischen ist: „Je komplexer die Forschung, desto teurer wird sie. Deshalb ist auch die öffentlich geförderte Wissenschaft heute mehr denn je auf die Unterstützung von privaten Geldgebern angewiesen.“ Insbesondere der Blick ins Ausland zeige, dass in diesem Bereich großes Potential liege. „Leider ist die private Forschungsunterstützung bei uns in Deutschland bislang noch nicht so verbreitet wie beispielsweise in den USA“, so Puchta. „Ich würde mir deshalb wünschen, dass das wunderbare Beispiel von CTS Eventim möglichst viele Nachahmer findet.“ Für das Unternehmen, über dessen Systeme jährlich mehr als 150 Millionen Eintrittskarten für über 200.000 Veranstaltungen vermarktet werden, spielt dabei neben der gezielten Unterstützung für die Krebsforschung noch ein weiterer Punkt eine wichtige Rolle: „Uns liegt auch die Förderung der Spitzenforschung in Deutschland am Herzen“, erläutert Klaus-Peter Schulenberg und fügt hinzu: „Für beide Anliegen ist das DKFZ mit seiner großen Expertise und seiner langjährigen Erfahrung der bestmögliche Partner.“



## Keine Krebszelle soll entkommen

Auch bei einer Krebsart, die als gut behandelbar gilt, kann die Therapie früher oder später versagen. Doch wie ist es möglich, dass Tumoren, die bei vielen Patienten nach einiger Zeit verschwunden sind, bei anderen trotz intensiver Behandlung immer weiter wachsen?

Die umfangreichen Analysen molekularer Merkmale der Krebszellen zeigen immer deutlicher: Jeder Tumor ist anders. Auch wenn die Tumorzellen äußerlich völlig gleich erscheinen, können sehr unterschiedliche Fehlsteuerungen beim Auslesen der Erbinformation das aggressive Wachstum des Tumors antreiben.

Vor dem Beginn einer Therapie stehen deshalb heute in vielen Fällen genomweite Sequenzierungen auf dem Plan. Sie sollen die Achillesferse der Krebszellen ans Licht bringen. Dazu entnehmen die Mediziner eine Gewebeprobe aus dem Tumor und spüren im Erbgut die relevanten Veränderungen auf. Doch die Methode hat Grenzen. „Jede Tumorseite enthält ein Gemisch aus zehntausenden Zellen“, erklärt Karsten Rippe. Und diese Zellen sind nicht alle gleich. „Zu einem befinden sich meist auch gesunde Zellen in der Tumorseite, und zum anderen unterscheiden sich auch Krebszellen untereinander“, so Rippe. Das Ergebnis der Untersuchung ist damit eine Art Mittelwert, der die individuellen Eigenschaften einzelner Zellen verschleiert. Die Vielfalt der Krebszellen ist für die Behandlung aber ein ganz entscheidender Faktor: Selbst wenn der Großteil der Krebszellen während einer Chemo- oder Strahlentherapie stirbt, sind oft einige Zellen für die Behandlung unempfindlich und wuchern anschließend weiter. Karsten Rippe und sein Team setzen deshalb darauf, tausende Zellen jedes Tumors einzeln zu analysieren. „Wir möchten den Gewebeproben mithilfe von automatisierten Hochdurchsatzsystemen ein Maximum an Informationen entlocken“, sagt Rippe. Den Experimenten folgen bioinformatische Analysen, um aus den riesigen Datenmengen die relevanten Informationen zu filtern: Enthält die Probe verschiedene Zelltypen, die sich in ihrem Verhalten unterscheiden, beispielsweise in ihren Ansprechen auf Medikamente? Diese Informationen sollen Ärzten helfen, Medikamente so zu kombinieren, dass keine Krebszelle der Behandlung entkommt.



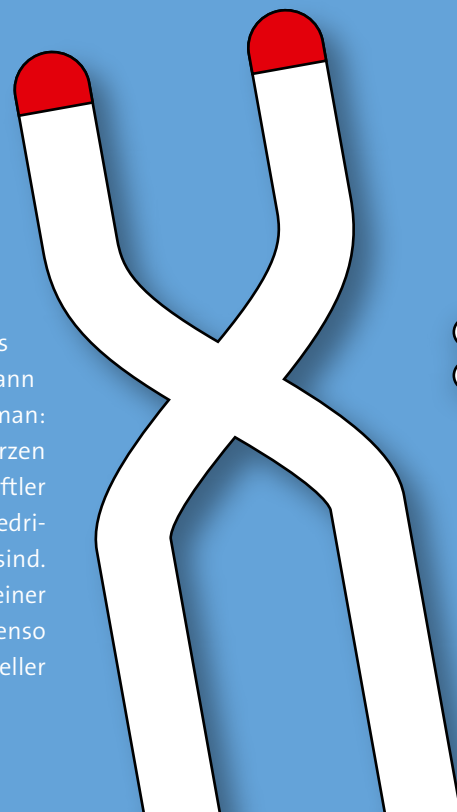
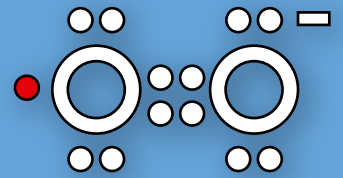
# Das Alter messen

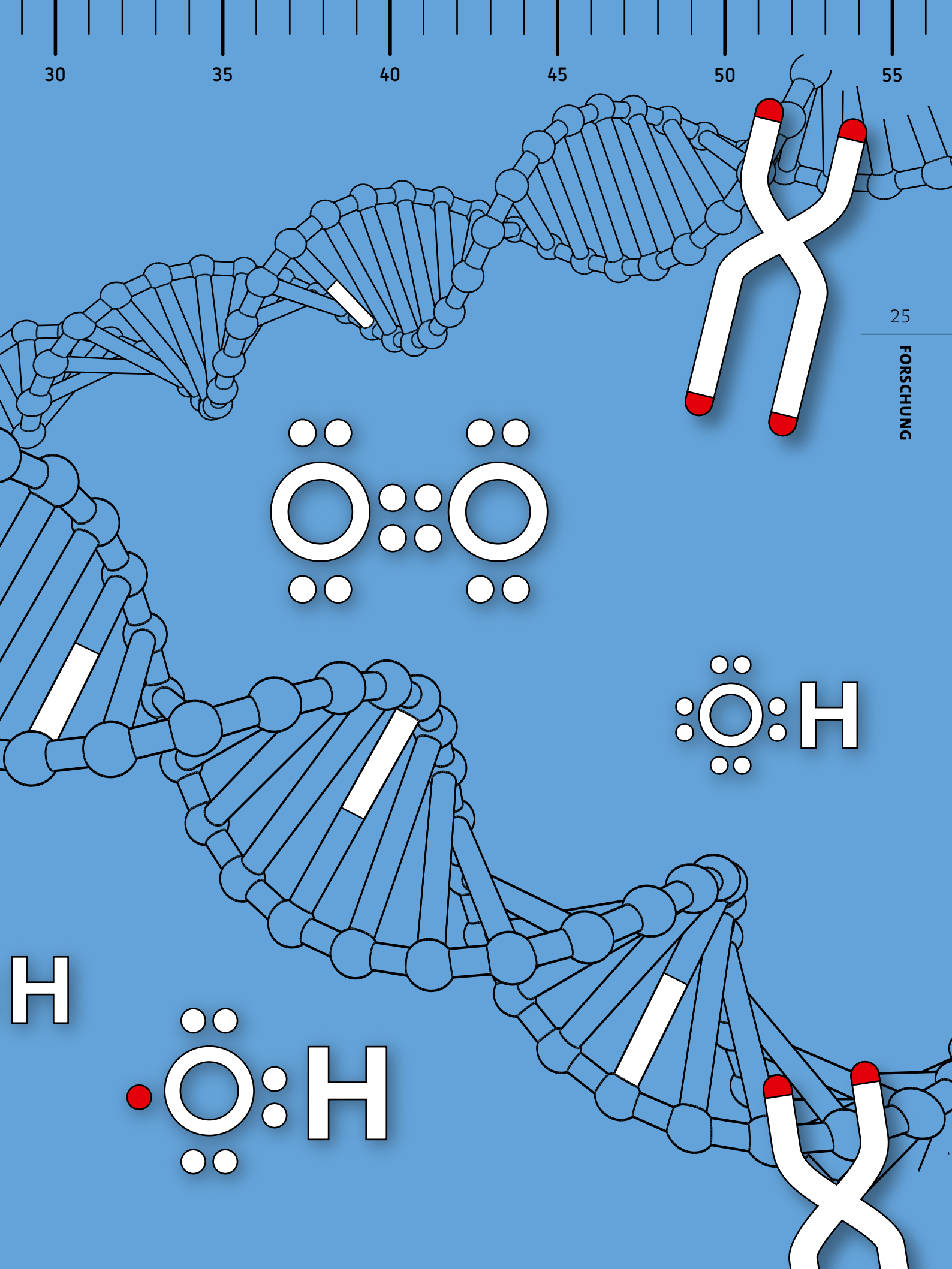
Man ist so alt, wie man sich fühlt, heißt es. Doch lässt sich auch messen, wie schnell ein Mensch altert? Am Deutschen Krebsforschungszentrum suchen Forscher nach Biomarkern, die vorzeitiges Altern anzeigen.

**W**ir alle kennen solche Menschen, die nur auf dem Papier zu altern scheinen: Mit 95 fahren Sie noch täglich mit dem Fahrrad zum Supermarkt und schlagen ihre Urenkel beim Schachspielen. Und natürlich kennen wir auch Menschen, die schon viel älter zu sein scheinen, als es ihr Geburtsdatum verrät. Das chronologische Alter stimmt offenbar in vielen Fällen nicht mit dem biologischen Alter überein. Hermann Brenner, der am DKFZ die Abteilung Klinische Epidemiologie und Alternsforschung leitet, sucht mit seinem Team nicht nur nach den Gründen für vorzeitiges Altern, er möchte das biologische Alter auch messen. Bestimmte Altersmarker in den Zellen sollen dabei helfen.

## Kurze und lange Schutzkappen

Ein solcher Marker könnten zum Beispiel die Telomere sein. Sie bilden die Enden der Chromosomen und haben die Funktion einer Schutzkappe. Immer wenn sich eine Zelle teilt, verkürzen sich die Telomere um ein kleines Stück. Das ist ein ganz natürlicher Prozess. Grundsätzlich gilt: Je jünger der Mensch, desto länger die Telomere. Doch sie sind nicht bei allen Menschen gleichen Alters auch gleichlang. Je nach genetischer Veranlagung und Lebensstil kann die Länge der Schutzkappen teils erheblich variieren. Heute weiß man: Rauchen, Übergewicht und regelmäßiger Alkoholkonsum verkürzen die Telomere und erhöhen damit das biologische Alter. Wissenschaftler konnten sogar zeigen, dass ein niedriger sozialer Status und ein niedriges Bildungsniveau mit einer Verkürzung der Telomere assoziiert sind. Wer unter Bluthochdruck, hohen Cholesterinwerten, Diabetes oder einer chronisch entzündlichen Erkrankung leidet, hat wahrscheinlich ebenso verkürzte Telomere – und altert biologisch betrachtet etwas schneller als Gleichaltrige mit längeren Telomeren.





30

35

40

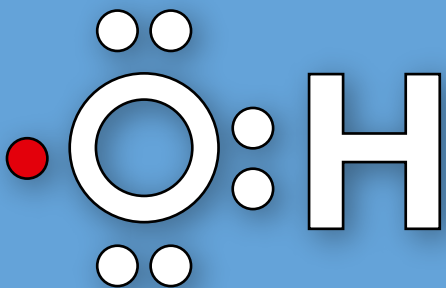
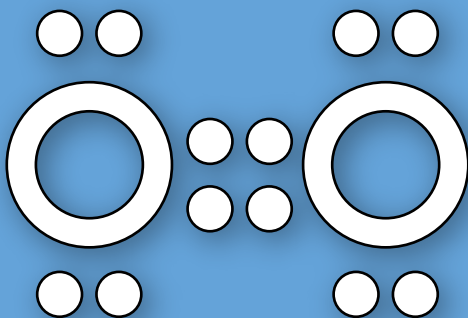
45

50

55

25

FORSCHUNG

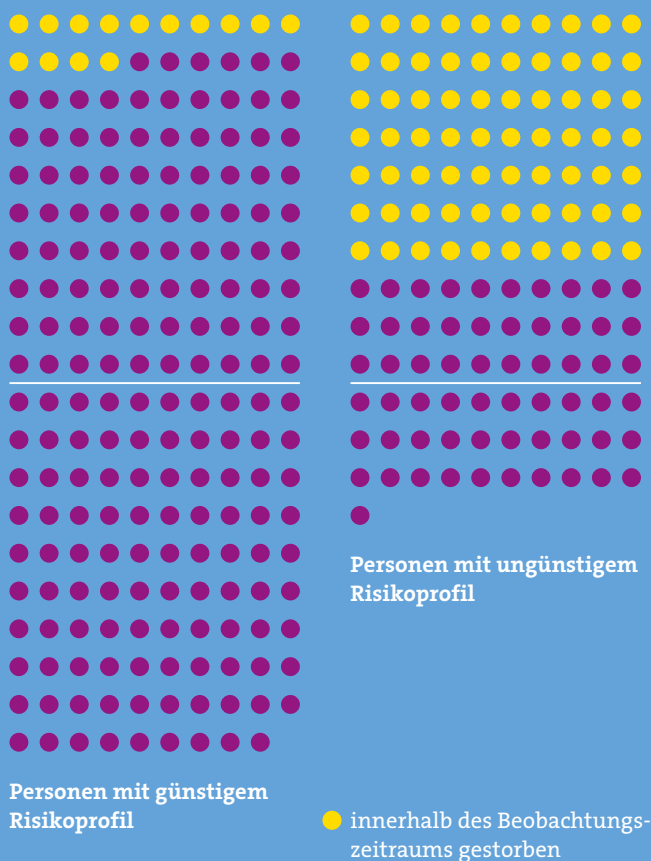


H



## Lassen bestimmte Methylmarkierungen am Erbgut auf das Sterblichkeitsrisiko schließen?

Dieser Frage gingen Hermann Brenner und sein Team gemeinsam mit Kollegen des Krebsregisters des Saarlands und des Helmholtz-Zentrums München im Rahmen einer Studie mit durchweg älteren Teilnehmern nach. Die Wissenschaftler konnten bereits anhand von zehn ausgewählten Positionen im Erbgut, an denen Methylgruppen die Genaktivität regulieren, ein Risikoprofil erstellen. Studienteilnehmer, die zu Beginn der Studie an fünf oder mehr dieser Positionen den „ungünstigen“ Methylierungsstatus aufwiesen, hatten ein siebenfach höheres Risiko, innerhalb des Beobachtungszeitraums von bis zu 14 Jahren zu versterben, als Probanden, deren Methylierung an diesen Positionen unauffällig war.



Zusammen mit seiner Arbeitsgruppe hat Hermann Brenner im Zuge einer Studie bei etwa 3.600 Probanden zwischen 50 und 75 Jahren die Telomerlängen bestimmt. Das Ergebnis: Raucher haben deutlich kürzere Telomere als Menschen, die nie in ihrem Leben regelmäßig geraucht haben. Offenbar spielt auch die Menge der Zigaretten eine Rolle: Je mehr Zigaretten ein Proband täglich konsumierte, desto kürzer waren seine Telomere. „Wir haben aber auch gesehen, dass es sich durchaus lohnt, mit dem Rauchen aufzuhören“, so Brenner. „Probanden, die das Rauchen aufgegeben hatten, hatten längere Telomere als weiterhin rauchende Studienteilnehmer“, berichtet er. Je weiter der Rauchstopp zurücklag, desto länger waren auch die Telomere.

Deuten kurze Chromosomenschutzkappen auf einen nahen Tod hin? „Nicht unbedingt“, so Brenner, und weiter: „Die Vorhersagekraft der Telomere in Bezug auf die Sterblichkeit ist sehr begrenzt und wurde in der Vergangenheit oft überschätzt. Mittlerweile haben wir sehr viel präzisere Altersmarker gefunden.“

## Muster auf der DNA

Zu diesen Markern gehören bestimmte Markierungen auf der Erbsubstanz, sogenannte Methylgruppen. Diese sind nötig, damit in der Zelle jeweils nur die Gene abgelesen werden, die sie gerade benötigt. Bei den Methylgruppen handelt es sich um kleine chemische Gruppen, die aus einem Kohlenstoff- und drei Wasserstoffatomen bestehen. Sie werden an die DNA geheftet und legen dadurch bestimmte Gene still. Die Methylgruppen bilden auf der DNA eine Art Muster. Dieses variiert je nach Gewebetyp und spiegelt die jeweiligen Anforderungen an die Zelle wieder. Auch das Alter hinterlässt charakteristische Spuren in der Anordnung der Methylgruppen.

Dem amerikanischen Biomathematiker Steve Horvath gelang es, eine Methode zu entwickeln, mit der sich anhand des Methylierungsmusters das Alter eines Menschen auf Monate genau bestimmen lässt. Passt das Muster nicht zum chronologischen Alter, kann das ein Hinweis auf eine Erkrankung sein. Aber auch Umwelt- und Lebensstilfaktoren können die Ursachen sein. Eine aktuelle Studie des Teams um Brenner zeigte sehr beeindruckende Ergebnisse: „Spezifische Methylierungsmuster der

DNA weißer Blutkörperchen können die Sterblichkeit an Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs und anderen chronischen Erkrankungen des höheren Lebensalters sehr viel besser vorhersagen als bisher verfügbare Altersmarker einschließlich der Telomerlänge“, fasst Brenner die Ergebnisse zusammen. Unklar seien hier allerdings noch Ursache und Wirkung – ob also das abweichende Muster der DNA-Methylierung die Entstehung von Krankheiten begünstigt, oder ob bereits bestehende Krankheitsprozesse das Muster verändern.

### Moleküle gegen oxidativen Stress

Ein weiterer Marker, der den menschlichen Alterungsprozess widerspiegelt, findet sich im Blut. Während der Energiegewinnung in den Mitochondrien entstehen reaktive Sauerstoffverbindungen, kurz ROS. Diese benötigt der Körper zwar, um Signale in den Zellen weiterzuleiten, da sie aber sehr reaktionsfreudig sind, können sie die DNA und Proteine schädigen. Sind besonders viele dieser Sauerstoffverbindungen in einer Zelle vorhanden, steht sie unter „oxidativem Stress“. Sie kann die ROS dann nicht mehr mithilfe der dafür vorgesehenen Moleküle entschärfen. Diese „Abfangmoleküle“ haben eins gemeinsam: Sie besitzen alle dieselbe chemische Gruppe – eine Thiolgruppe, bestehend aus einem Schwefel- und einem Wasserstoffatom.

Wie gut sich der Körper gegen oxidativen Stress wehren kann, ist messbar. Dazu bestimmen die Forscher die beim Menschen am häufigsten vorkommenden Thiolgruppen-tragenden Moleküle im Blut: je geringer die Konzentration, desto geringer der Schutz vor oxidativem Stress. Hermann Brenner und sein Kollege Ben Schöttker haben in einer Studie an über 10.000 Männern und Frauen untersucht, ob sich die Menge der antioxidativen Moleküle im Blut auf die Gesundheit des Menschen auswirkt. „Höhere Thiolgruppen-Konzentrationen gehen mit niedrigeren Sterberaten an Herz-Kreislauf-Erkrankungen einher“, fasst Schöttker die Ergebnisse der epidemiologischen Studien zusammen. „Interessanterweise wurde dieser Zusammenhang umso deutlicher, je älter die Patienten waren.“ Im Zuge der Studie machten die Forscher eine weitere Entdeckung: Die Thiolgruppen-Konzentration im Blut stand in einem deutlichen Zu-

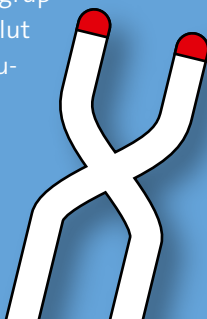
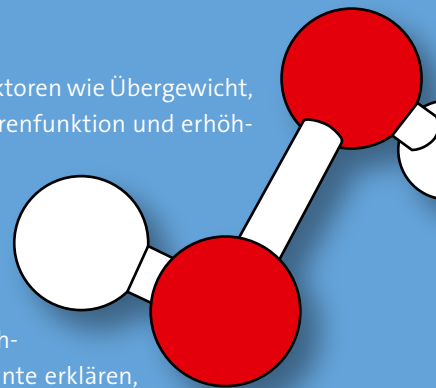
sammenhang mit Risikofaktoren wie Übergewicht, einer eingeschränkten Nierenfunktion und erhöhten Entzündungswerten.

„Wahrscheinlich kann der Körper im Alter die reaktiven Sauerstoffspezies nicht mehr so effektiv abfangen wie in jungen Jahren“, so Schöttker. Das könnte erklären, warum im Alter vermehrt gesundheitsschädliche Prozesse im Körper ablaufen. Ohne Thiolgruppen können wichtige molekulare Signalwege nicht mehr richtig vonstattengehen. Oxidativer Stress trägt außerdem dazu bei, dass die Arterien verstopfen. Ablagerungen im Inneren der Blutgefäße verengen diese zunehmend und können früher oder später zu einem Herzinfarkt oder Schlaganfall führen.

Dass die Konzentration der Thiolgruppen im Blut abnimmt, deuten die Wissenschaftler in erster Linie als Marker für den oxidativen Stress in den Blutgefäßen. Zukünftige Forschungsprojekte sollen klären, wie sich verhindern lässt, dass im Alter die Menge der Moleküle, die vor oxidativem Stress schützen, immer geringer wird. „Die Daten sprechen dafür, dass sich die antioxidative Kapazität des Körpers durch einen gesunden Lebensstil und eine gesunde Ernährung bis ins höhere Lebensalter noch günstig beeinflussen lässt. Mit unserer Forschung möchten wir dazu beitragen, den Menschen zu helfen, bei bestmöglicher Gesundheit zu altern“, so Brenner.

Brenner selbst setzt auf natürliche Healthy-Aging-Methoden: „Ich versuche mich im Alltag ausreichend zu bewegen, fahre viel lieber Fahrrad als Auto, laufe gerne, rauche nicht, genieße eine gesunde Ernährung mit viel frischem Obst und Gemüse und verzichte auf Fleisch.“ Als Selbstkasteiung empfindet Brenner seinen Lebensstil aber keineswegs: „Gesundes, vegetarisches Essen und Bewegung im Alltag sind durchaus mit purer Lebensfreude verbunden und bewahren mich davor, unnötige Pfunde herum-schleppen zu müssen.“ Und die sind ja bekanntlich für ein gesundes Altern auch nicht förderlich.

// Sonja Schmitzer





# „Man lernt, nicht jedes Blümchen zu pflücken, das am Wegesrand steht.“

Das Deutsche Krebsforschungszentrum gibt herausragenden Wissenschaftlern die Möglichkeit, auch nach dem Erreichen des Pensionsalters ihre Forschung fortzusetzen und ihre Expertise einzubringen. Zu den aktuell vier Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern im DKFZ, die im Rahmen einer Helmholtz-Professur forschen, zählt auch Ingrid Grummt. einblick hat mit der renommierten Zellbiologin über ihre Rolle als Seniorforscherin und die Anfänge ihrer Karriere gesprochen.

→ Frau Grummt, viele Menschen haben Angst vor dem Alter. Sie verbinden damit vor allem Einschränkungen und den Verlust an Lebensqualität. Studien zeigen aber, dass ältere Menschen genauso zufrieden sind wie jüngere. Überrascht Sie das?

**Grummt:** Meine Zufriedenheit ist jetzt größer als mit 45! Man ist entspannter, auch im Beruf: Man kann jetzt viel leichter mal nein sagen. Da kommt dann diese Kommission oder jene Einladung zu einem Vortrag – als junger Mensch quetscht man das dann doch noch irgendwo rein. Aber jetzt sage ich „nein“. Außerdem ist es auch schön, angekommen zu sein. Bei jungen Wissenschaftlern ist die Unsicherheit ja noch groß und sie wissen lange Zeit nicht, wo sie einmal leben werden.

Viele Forscher suchen nach Wegen, wie sich die Lebensspanne des Menschen noch weiter verlängern lässt. Würden Sie selbst überhaupt 150 Jahre alt werden wollen?

Wenn man gesund bliebe, einigermaßen passabel aussähe und das Gedächtnis noch funktionierte, dann ja. Das ist aber eben nicht so. Und man merkt selber, dass man nicht mehr so funktioniert wie früher. Noch vor zehn Jahren bin ich auf 5000er gestiegen, und das tue ich eben jetzt nicht mehr. Man läuft langsamer, man hat auch mehr Mühe – aber einen 4000er schaffe ich schon noch (lacht).

Forschung lebt von der Neugier. Würden Sie sagen, dass Sie noch genauso neugierig sind wie früher?

Ja! Genauso neugierig und ungeduldig. Und das ist auch wichtig. In unserem Job hat man ja nicht einen 8-Stunden-Tag. Aber ich sage mir: Mensch, das ist wie ein Puzzle, was ich jetzt noch fertigmachen möchte. Ich will das wissen. Und wenn ich das noch heute wissen kann oder morgen und nicht erst nächste Woche, dann bleibe ich auch an der Sache dran.

Welche Rolle spielt in der Wissenschaft der Faktor Erfahrung?

Eine große! Das gilt zum einen für das Experimentelle, aber vor allen Dingen auch dafür, welche Fragen wichtig sind. Dass man zum Beispiel nicht jedes Blümchen pflückt, das am Wegesrand steht. Oder dass ich in ein Paper nicht alles hineinkleistere, was ich weiß, sondern dass ich versuche, eine Story zu erzählen. Das ist Erfahrung.

Im Studium lernt man ja noch sehr viele verschiedene Aspekte kennen. Spätestens während der Doktorarbeit verengt sich dann der Fokus immer mehr...

Na, Gott sei Dank. Mich hat das Biologiestudium überhaupt nicht fasziniert. Ich wollte eigentlich Theaterwissenschaften studieren. Aber dann hat man die Mauer gebaut. Biologie war mein zweiter Studienwunsch, weil ich dachte, da hast du sowieso keine Chance und dann musst du nicht Lehrer werden. Ich habe die Taxonomie und das Malen der Zellen, die

nach Meinung des Professors bei mir immer ausliefen, nie gemocht. Gut, heutzutage hätte man gesagt, dann studiere ich halt was anderes. Das ging eben nicht. Erst als ich dann in Berlin-Buch die Diplomarbeit machte, als es um Moleküle und Mechanismen ging, da wurde es interessant. Ich liebe Tiere, ich liebe Pflanzen. Aber ich muss sie nicht trocknen, ich muss sie nicht bestimmen.

### Wie genau sind Sie zu Ihrem Forschungsthema gekommen?

Das ist tatsächlich eine Nachwirkung meiner Doktorarbeit, als ich noch mit E. coli gearbeitet habe. Da hat dann – etwas sarkastisch gesagt – die Partei beschlossen: Bakterien bringen den Sozialismus nicht voran, es müssen schon eukaryotische Zellen sein. Und da hatte ich dann die Idee, die Regulation ribosomaler Gene im Nukleolus zu untersuchen.

### Sie haben 1970 promoviert. Wie war zu dieser Zeit das Verhältnis zwischen den Doktoranden und ihren Chefs?

Im Vergleich zu heute liegen da Welten dazwischen. Ich musste nach Berlin-Buch immer eine Stunde mit dem Bus oder der S-Bahn fahren. Da stand zwischen dreiviertel acht und acht der Chef in der Tür und hat jeden begrüßt. Wenn man mal zehn nach acht da war, wurde man mit „Mahlzeit!“ begrüßt. Es waren derartig hierarchische Strukturen! Und deshalb habe ich an meine Doktorarbeit auch keine besonders gute Erinnerung.

### Viele Ihrer ehemaligen Mitarbeiter sind inzwischen selbst erfolgreiche Wissenschaftler. Stehen Sie noch mit einigen von ihnen in Kontakt?

Ja! Zu meinem 70. Geburtstag habe ich dreißig meiner früheren Doktoranden eingeladen und eine große Feier gemacht. Das war so schön! Gut, die meisten Späße gingen auf meine Kosten, das ist schon klar. Aber im Ernst: Das ist der beste Teil unseres Berufs, die jungen Leute ins Leben zu entlassen und ihnen etwas mitzugeben. Da kommen die zu einem, wissen nicht viel und sind meistens unsicher, wenn sie mal hier im Seminar ein paar Sätze sagen müssen. Und dann nach drei Jahren stehen die gleichen Leute selbstbewusst da und wissen, wovon sie sprechen. Also das ist richtig schön.

### Haben Sie sich im Nachhinein mal überlegt, wie es gewesen wäre, wenn Sie doch Theaterwissenschaften hätten studieren können?

Natürlich habe ich mir das überlegt. Und jetzt denke ich: Mensch, ein Glück, dass dein Leben so verlaufen ist und nicht anders. Denn hin und wieder sehe ich Inszenierungen, die so wunderbar sind und frage mich dann: Meine Güte, ob das deine Stärke gewesen wäre, diese enorme Kreativität? Aber vielleicht wäre es auch gutgegangen, ich weiß es nicht. Ich bin glücklich in meinem Beruf, ich habe nichts zu meckern.

Das Interview führte // Frank Bernard

#### ZUR PERSON

**Ingrid Grummt**, Jahrgang 1943, begann ihre wissenschaftliche Karriere an der Akademie der Wissenschaften in Ost-Berlin. 1972 floh sie mit Mann und Kind in den Westen. Nach beruflichen Stationen am Max-Planck-Institut für Biochemie in München und an der Universität Würzburg kam sie 1990 als erste Abteilungsleiterin ins DKFZ. Die Zellbiologin wurde mit einer Reihe hochkarätiger wissenschaftlicher Preise ausgezeichnet, darunter der Gottfried Wilhelm Leibniz-Preis und der „Women in Science Award“.

**Bild rechts:** Ingrid Grummt mit einer Aufnahme aus dem Jahr 1965, die sie im Vordergrund als Studentin der Humboldt-Universität Berlin zeigt.





Serie:  
Die DKTK-Standorte  
im Porträt  
**Freiburg**

30

DKTK-STANDORTE



# KREBSZELLEN EMPFÄNGLICHER FÜR MEDIKAMENTE MACHEN

Wenn ein bestimmtes Enzym in Tumorzellen vermehrt enthalten ist, sprechen die betroffenen Patienten nicht mehr ausreichend auf sonst wirksame Therapeutika an. Wissenschaftler am DKTK-Standort Freiburg suchen nun nach therapeutischen Möglichkeiten, dieses Enzym zu hemmen und so die Krebszellen empfänglicher für Medikamente zu machen.

→ Christoph Peters lebt und arbeitet gerne in Freiburg. Doch 1.800 Sonnenstunden pro Jahr, der gute regionale Wein und die netten Menschen vor Ort sind nicht die einzigen Gründe, weshalb es den Mediziner vor mehr als 20 Jahren nach Südbaden gezogen hat. „Forschung und Klinik sind in Freiburg eng miteinander verknüpft“, so Peters, der seit 2012 Sprecher des DKTK-Standorts Freiburg ist. Welche Vorteile das bringt, ist im Comprehensive Cancer Center Freiburg (CCCF) zu beobachten. Das von der Deutschen Krebshilfe geförderte Onkologische Spitzenzentrum ist eine der Freiburger Partnereinrichtungen im DKTK. Im CCCF arbeiten alle an der Behandlung von Krebspatienten beteiligten Abteilungen des Universitätsklinikums

sowie entsprechende Forschungsinstitute zusammen.

Eine besonders wichtige Einrichtung des CCCF sind die Tumorboards. „Hier treffen sich Spezialisten verschiedener Disziplinen, um über jeden Patienten individuell zu beraten und eine jeweils optimale Behandlungsstrategie zu empfehlen“, erklärt Peters. „Wenn alle Möglichkeiten der organspezifischen Tumorboards ausgeschöpft sind, gibt es seit zwei Jahren die Möglichkeit, betroffene Patienten im Molekularen Tumorboard vorzustellen.“ Mit Hilfe von Erbgutanalysen und weiteren molekularen Diagnoseverfahren klären Wissenschaftler und Ärzte dort gemeinsam, ob es einen alternativen Therapieansatz gibt. „Bei jedem zweiten Patienten können wir dann tat-

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** Christoph Peters (2.v.l.) ist Sprecher des DKTK-Standorts Freiburg und leitet als Wissenschaftlicher Direktor das Tumorzentrum Freiburg.

**2** Das Freiburger Zentralklinikum liegt eingebettet in den Stadtteilen Stühlinger und Beurbarung im Westen der Stadt.

sächlich eine konkrete Empfehlung geben“, so Peters.

Wenn es den Forschern gelingt, die molekularen Mechanismen aufzuklären, die zu einer Krebserkrankung führen, ergeben sich oft Ansatzpunkte für eine neue Therapie. Vor einigen Jahren entdeckten Freiburger Wissenschaftler das Enzym Lysin-spezifische Demethylase-1 (LSD1), das die Aggressivität verschiedener Krebsformen stark beeinflusst. In Laborversuchen konnten die Forscher zeigen, dass etablierte Krebsmedikamente in Kombination mit LSD1-Hemmstoffen noch effektiver gegen Tumorzellen wirken.

Dies gilt zum Beispiel für die akute myeloische Leukämie (AML). Eine seltene AML-Unterform kann erfolgreich mit einer Substanz namens ATRA, einem Abkömmling von Vitamin A, behandelt werden. Bei allen anderen Formen der AML wirkt ATRA jedoch nicht. Als einen möglichen Grund dafür identifizierten die Forscher LSD1, das in diesen AML-Zellen besonders häufig vorkommt. LSD1 beeinflusst, ob bestimmte Gene abgelesen werden oder nicht und entscheidet so letztlich auch darüber, ob ATRA wirkt oder nicht.

An dieser Stelle würden Wissenschaftler nun normalerweise mit der oft langwierigen Suche nach einem geeigneten Hemmstoff für das störende Enzym beginnen. Den Freiburger Forschern kam jedoch der Zufall zur Hilfe. Datenbankrecherchen ergaben: Es gibt bereits einen Wirkstoff, der genau die Enzymklasse hemmt, zu der auch LSD1 gehört. Unter dem Namen Tranylcypromin (TCP) ist die betreffende Substanz bereits zur Behandlung von Depressionen zugelassen.

Im Rahmen einer klinischen Studie mit Leukämiepatienten, an der sechs DKTK Partnerstandorte beteiligt sind, untersuchen die Forscher nun, ob TCP die Krebszellen für den Wirkstoff ATRA empfänglich macht. „In diese Studie werden vornehmlich ältere Leukämie-Patienten eingeschlossen, deren Erkrankung gegen herkömmliche Therapien resistent geworden ist. Die Phase I der Studie, in der die höchstmögliche, verträgliche Dosis von TCP ermittelt wird, ist demnächst abgeschlossen“, berichtet Michael Lübbert, der Leiter der Klinischen Prüfung und einer der Forscher, die die Medikamentenwirkung translationally untersuchen.

In der anschließenden Phase II der Studie soll die Wirksamkeit von TCP erprobt werden, ebenfalls an Patienten, die auf Standardtherapien nicht mehr ansprechen. Christoph Peters erklärt: „Hemmt TCP das Enzym LSD1 in Leukämiepatienten zufriedenstellend, sind Studien bei Patienten mit Prostata-Karzinom oder kleinzelligem Lungenkarzinom mit LSD1-Inhibitoren denkbar, denn auch bei diesen beiden Krebsarten enthalten die Zellen besonders viel LSD1.“ Zudem suchen die Wissenschaftler nach weiteren Substanzen, die LSD1 ausschalten, und dies womöglich noch effektiver tun als TCP. Gelingt das, sind die betroffenen Krebsarten wahrscheinlich in Zukunft noch besser behandelbar.

// Sonja Schmitzer





# Die Ältesten

32

ALTERSREKORDE

Unter den weltweiten **Top 10 der Instagrammer** ist Dwayne „The Rock“ Johnson mit 47 Jahren der älteste. Sein Kanal hat aktuell mehr als 95 Millionen Abonnenten.

Brook Lee wurde mit **26 Jahren** zur **Miss Universe** gekürt und ist die bisher älteste Gewinnerin des Wettbewerbs.

Die älteste **Durchschwimmerin des Ärmelkanals** ist Sue Oldham. Sie bewältigte die Strecke mit 64 Jahren.

Der älteste **Sieger der Tour de France** war Firmin Lambot, der das Rennen im Jahr 1922 mit 36 Jahren gewann.

Der älteste Musiker an der **Spitze der US-Charts** war Louis Armstrong im Alter von 63 Jahren.

Mit 88 Jahren erhielt Doris Lessing den Nobelpreis für Literatur. Sie war damit die älteste Frau, die jemals ausgezeichnet wurde.

1670 war Clemens X. mit 79 Jahren der bisher **älteste Papst bei Dienstantritt**.

Als ältestes **aktives Supermodel** gilt Daphne Selfe mit 89 Jahren.

Der älteste Mensch, der einen **Rückwärtssalto** geschafft hat, ist Walter Liesner. Ihm gelang das Kunststück mit 94 Jahren.

Die bisher ältesten **Zwillinge** waren Kin Narita und Gin Kanie mit 107 Jahren.

Shigemi Hirata machte mit 96 Jahren seinen Bachelor-Abschluss an der Universität in Kyoto und ist damit der älteste **Hochschulabsolvent**.

Mit **122 Jahren** erreichte die Französin Jeanne Calment das bislang höchste nachgewiesene Lebensalter.

100



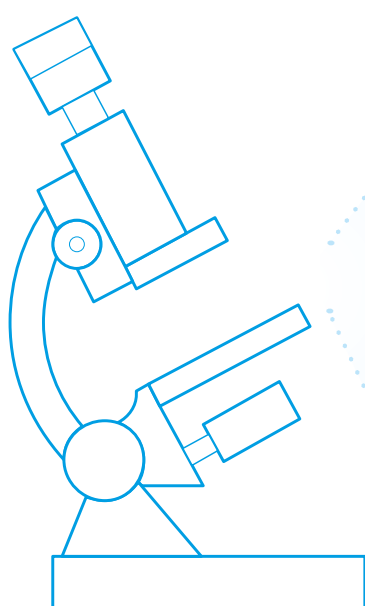
Rätsel

# Vier von fünf

Ein Dienstagmorgen im Labor: Die Doktorandin Louisa Löwe sitzt am Mikroskop und schaut sich Zellkulturen an. Von ihren Kollegen hat sie fünf verschiedene Zelltypen erhalten, in denen jeweils unterschiedliche Gene aktiv sind. Das führt unter anderem dazu, dass sich die Zellen äußerlich deutlich unterscheiden.

Nachdem sich die junge Forscherin die Zellen genau angeschaut hat, wählt sie für die weiteren Experimente vier Zelltypen aus, einer kommt nicht infrage. Louisa hat die Ergebnisse noch nicht in einer Fachzeitschrift veröffentlicht, deshalb sind sie leider geheim. Wir können daher auch nicht preisgeben, für welche Zelltypen sie sich entschieden hat und warum.

Nur so viel sei verraten:  
**Eine Zelle passt nicht zu den anderen.**  
**Welche könnte das sein?\***



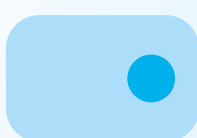
a.



b.



c.



d.



e.



Wer die richtige Lösung herausgefunden hat, kann mit etwas Glück eine von fünf LED-Taschenlampen gewinnen. Schicken Sie uns eine E-Mail mit der Antwort an [einblick@dkfz.de](mailto:einblick@dkfz.de). Unter allen richtigen Einsendungen werden die glücklichen Gewinner per Los bestimmt. **Einsendeschluss ist der 31.01.2018.**

Die personenbezogenen Daten werden ausschließlich zur Abwicklung des Gewinnspiels verwendet und nicht an Dritte weitergegeben. Die Gewinner werden schriftlich benachrichtigt.

\* inspiriert durch eine „Knochelei der Woche“ auf SZ.de




  
**Preise**


**Lukas Bunse** erhielt den Nachwuchspreis des Württembergischen Krebspreises 2017. Der Mediziner forscht in der Klinischen Kooperationseinheit Neuroimmunologie und Hirntumorimmunologie des DKFZ. Ausgezeichnet wurde er für die Entwicklung eines Impfstoffs gegen Hirntumoren. Die Dres. Carl Maximilian und Carl Manfred Bayer-Stiftung unterstützt mit dem Preis junge, begabte Mediziner, die auf dem Gebiet der Krebsforschung tätig sind. Das Preisgeld beträgt 15.000 Euro.



**Lena Maier-Hein** entwickelt am DKFZ Bildanalyseverfahren für minimalinvasive Eingriffe. Die neuen Techniken sollen Chirurgen Informationen liefern, die ihnen dabei helfen, Operationen zu planen und durchzuführen. Für ihre Arbeit erhielt die Leiterin der Abteilung Computer-assistierte Medizinische Interventionen nun den Preis der Berlin-Brandenburgischen Akademie 2017. Der von der Monika Kutzner Stiftung verliehene Preis ist mit 10.000 Euro dotiert.



**Alexander Radbruch**, Leiter der Arbeitsgruppe Neuroonkologische Bildgebung am DKFZ, wurde von Fachkollegen in die Gruppe der weltweit einflussreichsten 15 Radiologen gewählt. Die Ergebnisse der jährlichen Abstimmung werden auf der Radiologie-Internetplattform „Aunt Minnie“ veröffentlicht. Radbruch entdeckte, dass sich das in MRT-Kontrastmitteln enthaltene Gadolinium im Gehirn anreichert, wenn es in einer bestimmten chemischen Struktur vorliegt. In Europa ist daraufhin die Zulassung bestimmter Präparate für viele Anwendungen widerrufen worden.



Für seine Arbeiten zur „Liquid Biopsy“ wurde **Nitzan Rosenfeld** mit den Meyenburg-Preis 2017 ausgezeichnet. Rosenfeld forscht am Cancer Research UK Cambridge Institute. Seine Arbeitsgruppe entwickelte Techniken, mit deren Hilfe Erbgutveränderungen anhand der im Blut zirkulierenden Tumor-DNA analysiert werden können. Der Preis der Meyenburg-Stiftung unter dem Dach des DKFZ ist mit 50.000 Euro dotiert.



Die Stadt Heidelberg hat **Harald zur Hausen** zum Ehrenbürger ernannt. Durch ihn sei die Stadt Vorreiter in der deutschen Krebsforschung geworden, so Oberbürgermeister Eckart Würzner. Zudem vertrete zur Hausen Heidelberg als Forschungs- und Wirtschaftsstandort auf globaler Ebene. Der langjährige Vorstandsvorsitzende des DKFZ forscht seit 1983 in Heidelberg. 2008 erhielt er den Nobelpreis für Medizin. Für seine Verdienste als Forscher und Wissen-

schaftler wurde Harald zu Hausen zudem mit der Großen Staufermedaille in Gold des Landes Baden-Württemberg ausgezeichnet. „Harald zur Hausen hat als Forscher und Wissenschaftler Großartiges geleistet: Er hat es gewagt, neue Wege zu gehen und mit seiner Arbeit dazu beigetragen, Menschenleben zu retten“, sagte Ministerpräsident Winfried Kretschmann anlässlich der Überreichung in Stuttgart.

**Impressum**

31. Jahrgang, Ausgabe 02/2017  
ISSN 0933-128X

**Herausgeber**

Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

**Verantwortlich**

Dr. Sibylle Kohlstädt  
Abteilung für Presse- und Öffentlichkeitsarbeit

**Redaktion**

Frank Bernard

**An dieser Ausgabe haben außerdem mitgearbeitet**

Dr. Janosch Deeg, Claudia Doyle, Philipp Grätzel von Grätz,  
Paula Risch, Sonja Schmitzer, Nicole Schuster, Dr. Julia Wolanski

**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/einblick.de](http://www.dkfz/einblick.de). Das Heft erscheint zwei- bis dreimal pro Jahr. Den digitalen „einblick“ können Sie über die kostenlose einblick-App auf Ihrem iPad oder Android-Tablet lesen.

**Nachdruck**

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

**Redaktionsanschrift**

Deutsches Krebsforschungszentrum  
Presse- 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: iStockphoto/ivan101  
Innenteil: DKFZ/Tobias Schwerdt (S. 3 oben links, unten rechts, S. 9-11, S. 29, S. 34 oben Mitte), Shutterstock/koya979 (S. 3), DKFZ (S. 4), DKFZ/Martina Seiffert (S. 5), iStockphoto/gradyreese (S. 12), Shutterstock/SOMKKU (S. 14), DKFZ/Michael Milsom (S. 3 oben rechts, S. 18-21), DKFZ/Yan de Andres (S. 22), DKFZ/Jutta Jung (S. 23, S. 34 oben rechts, unten rechts), Britt Schilling/Universitätsklinikum Freiburg (S. 30), Universitätsklinikum Freiburg (S. 31), privat (S. 17, S. 34 oben links, unten links)

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 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  
KREBSINFORMATIONSDIENST  
**0800 420 30 40**

# Fragen zu KREBS?

## Wir vom KID sind für Sie da.



**Krebsinformationsdienst (KID) des Deutschen Krebsforschungszentrums**

0800 – 420 30 40, kostenfrei, täglich von 8 bis 20 Uhr

[krebsinformationsdienst@dkfz.de](mailto:krebsinformationsdienst@dkfz.de), [www.krebsinformationsdienst.de](http://www.krebsinformationsdienst.de)





DEUTSCHES  
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM  
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT



Forschen für ein Leben ohne Krebs