



2.2018
ein
blick

Gehirn und
Krebs

dkfz.

DEUTSCHES
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT



Forschen für ein Leben ohne Krebs



2

EDITORIAL

Liebe Leserinnen und Leser,

gibt es im Gehirn so viele Synapsen wie Blätter im Amazonas-Regenwald, wie manchmal behauptet wird? Schon möglich. So genau kann das wohl niemand beantworten. Doch allein die Frage zeigt, dass unsere Vorstellungskraft an ihre Grenzen stößt, wenn es um das Gehirn und seine Komplexität geht. Kann man tatsächlich begreifen, dass das Organ nicht nur den gesamten Körper steuert und all unsere Erinnerungen speichert, sondern dass irgendwo in den Gehirnzellen und ihren unzähligen Verbindungen auch unsere Persönlichkeit verborgen ist?

So groß die Faszination für das Gehirn ist, so groß ist auch die Angst davor, dass es seine Funktion verlieren könnte. Einen Tumor im Gehirn empfinden deshalb viele Menschen als besonders bedrohlich. Und das gilt nicht nur für die Erkrankung selbst. Auch eine Operation am Gehirn wird meist von der Sorge vor irreparablen Schäden begleitet. Schäden, die den Menschen im Kern seines Wesens treffen.

Die Statistik sagt, dass bösartige Hirntumoren vergleichsweise selten sind. Sie bringt aber auch zum Ausdruck, dass den Medizinerinnen in vielen Fällen noch keine Therapien zur Verfügung stehen, die den Krebs dauerhaft in Schach halten können. Wir stellen in dieser Ausgabe Wissenschaftler und Ärzte vor, die neue und zielgerichtete Behandlungsformen gegen Hirntumoren entwickeln. Ein Aspekt wird dabei immer wichtiger, insbesondere wenn Kinder betroffen sind: Die Behandlung soll nicht nur den Krebs zurückdrängen, sie soll die Patienten auch langfristig so wenig wie möglich belasten.

Eine interessante Lektüre wünscht Ihnen

Frank Bernsdorf



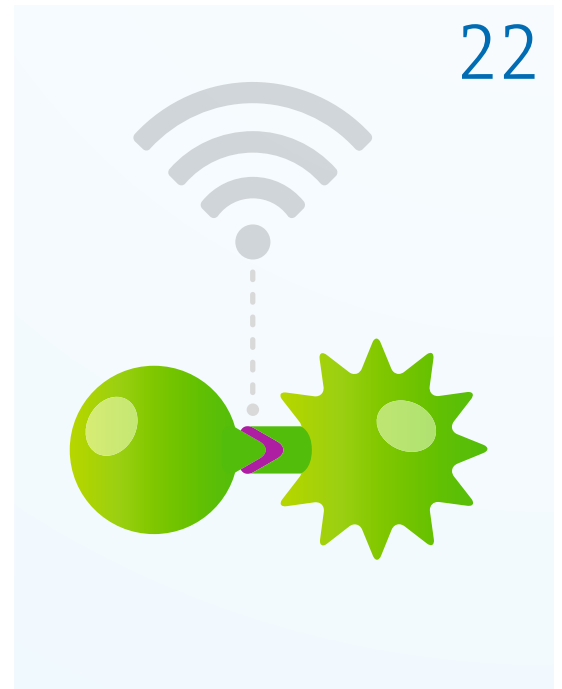
EINBLICK APP

mehr Informationen unter:
www.dkfz.de/einblick

- 4 News
- 6 Abteilungsporträt:
Alles dreht sich ums Gehirn
- 10 Wissenswertes zu Hirntumoren
- 12 Kinderonkologie: Gut gezielt
- 16 Interview:
Ein Tumor im Zentrum der Persönlichkeit
- 18 Interview:
Kein Ort für Erinnerungen?
- 22 Impfen gegen Hirntumoren
- 24 Schlafende Stammzellen soll man
(nicht) wecken
- 28 Die NCT Gewebekbank
- 29 Auf die Beine gestellt
- 30 „Der Beginn einer wunderbaren
Freundschaft“
- 32 DKTK: Den Tumor an der Wurzel packen
- 34 Preise
- 35 Impressum



06



22



24



29

10

Wissenswertes zu Hirntumoren

Zehn Punkte, die wichtige Zahlen und Fakten zu Krebserkrankungen des Gehirns zusammenfassen.

12

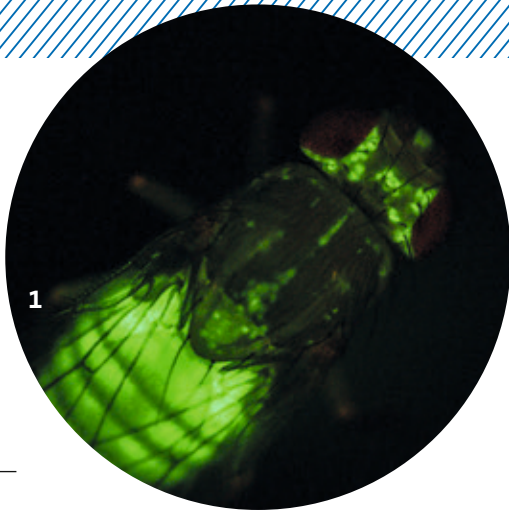
Gut gezielt

Passgenaue Therapien sollen Kindern helfen, die nach einer etablierten Standardbehandlung einen Rückfall erleiden.

18

Das kreative Gedächtnis

Im Interview erklärt die Neurowissenschaftlerin Hannah Monyer, warum das Gedächtnis viel mehr als nur ein reiner Datenspeicher ist.



Ist hoher Blutzucker Folge statt Ursache von Diabetes?

Insulinresistenz und erhöhte Blutzuckerspiegel gelten als Ursache eines Typ-2-Diabetes. In Experimenten mit Fliegen trat beides jedoch erst als Folge des veränderten Zuckerstoffwechsels auf.

Diabetes mellitus Typ 2 kann schwere gesundheitliche Folgen haben und beispielsweise zu Augenschäden führen oder das Risiko für Herzinfarkte und Schlaganfälle erhöhen. Beim sogenannten Alterszucker reagieren die Körperzellen nicht mehr auf das blutzuckersenkende Hormon Insulin, und es treten erhöhte Blutzuckerspiegel auf. Beide Phänomene galten bislang als Ursachen der gefährlichen Spätfolgen. Neue Forschungsergebnisse zeigen jedoch, dass sie vielmehr erst als Folge der Erkrankung auftreten könnten. Aurelio Teleman

und sein Team im Deutschen Krebsforschungszentrum untersuchten gemeinsam mit Kollegen des Universitätsklinikums Heidelberg insbesondere die Rolle des Moleküls Methylglyoxal (MG), das als Zwischenprodukt im Zuckerstoffwechsel entsteht. Schalteten die Forscher in Fruchtfliegen das Gen für das MG-abbauende Enzym ab, reichte sich die Substanz in den Tieren an. Infolgedessen entwickelten die Fliegen schon früh eine Insulinresistenz. Später wurden sie fettleibig und zeigten erhöhte Zuckerwerte. „Es reicht offensichtlich aus,

den MG-Spiegel zu erhöhen, um Insulinresistenz und diabetestypische Stoffwechselerkrankungen auszulösen“, resümiert Aurelio Teleman. „Das ist ein eindeutiger Hinweis darauf, dass MG nicht die Folge, sondern eher die Ursache eines Typ-2-Diabetes ist.“ In Zukunft möchten die Forscher herausfinden, welche Stoffwechselprozesse den erhöhten MG-Spiegel auslösen und zudem an Mäusen untersuchen, welche klinischen Symptome ein dauerhaft erhöhter MG-Spiegel verursacht.

1 An Fliegen erforschen Wissenschaftler des DKFZ den Energiestoffwechsel. Hier macht ein fluoreszierendes Protein das Körperfett der Fliege sichtbar.

Genetisches Risikoprofil kann Darmkrebsvorsorge verbessern

Durch einen einfachen Bluttest könnte in Zukunft das Risiko für Darmkrebs und seine Vorstufen individuell bestimmt und ein dem Risiko angepasstes Alter für den Beginn der Vorsorge empfohlen werden.

Hermann Brenner und seine Abteilung im Deutschen Krebsforschungszentrum haben im Rahmen einer aktuellen Studie einen Weg gefunden, das Auftreten von klinisch relevanten Darmkrebsvorstufen anhand einer Blutprobe vorherzusagen. Bei über 1000 Teilnehmern, die eine Vorsorge-Darmspiegelung wahrgenommen hatten, fahndeten die Forscher nach winzigen Varianten im Erbgut, sogenannten Einzelnukleotid-Polymorphismen, die mit dem Auftreten von Darmkrebs in Verbindung stehen. Zusammengefasst können sie helfen, das Erkrankungsrisiko sehr viel besser einzuschätzen. Die Teilnehmer der Studie wurden anhand des genetischen Profils in drei Risikogruppen (niedrig,

mittel und hoch) eingeordnet. Es zeigte sich, dass bei Menschen mit dem genetischen Hochrisikoprofil die Wahrscheinlichkeit, bei einer Vorsorge-Koloskopie Darmkrebs oder fortgeschrittene Krebsvorstufen zu entdecken, fast dreimal so hoch war wie bei Personen mit dem günstigsten Risikoprofil. Die Heidelberger Epidemiologen halten es deshalb für sinnvoll, das Alter, in dem die Darmkrebsvorsorge beginnen sollte, an die jeweilige Risikogruppe anzupassen. Bislang wird die Vorsorge einheitlich ab einem Alter von 50 Jahren angeboten und empfohlen. Sie könnte zukünftig abhängig vom Risikoprofil einige Jahre früher oder auch deutlich später beginnen.

Brustkrebstherapie weniger schädlich fürs Herz als gedacht

Viele Brustkrebstherapien können das Herz schädigen. Dennoch ist die Gefahr für Brustkrebspatientinnen, nach einer Strahlen- oder Chemotherapie an einer Herzerkrankung zu sterben, nicht größer als bei der durchschnittlichen Bevölkerung.

Einige klinische Studien deuten darauf hin, dass Chemo- und Strahlentherapie mit dem Risiko verbunden sind, infolge der Behandlung eine Herzerkrankung zu erleiden. Über die tatsächlichen Risiken dieser Nebenwirkungen auf das Herz war bislang jedoch noch wenig bekannt. Die Abteilung von Hermann Brenner im DKFZ hat nun die Daten von etwa 350.000 Brustkrebspatientinnen aus US-amerikanischen Krebsregistern ausgewertet. Sie zeigen, dass die Gefahr, langfristig an einer Herzerkrankung zu sterben, nach einer Brustkrebsbehandlung nicht größer ist als bei der durchschnittlichen weiblichen Bevölkerung. Dies ist vermutlich auch auf ein gutes Risikomanagement in den Kliniken zurückzuführen. Dabei wird das individuelle Risiko für Herzerkrankungen bereits bei der Auswahl der Brustkrebstherapie berücksichtigt. Außerdem finden während der Behandlung engmaschige Kontrollen statt: So können die Ärzte Nebenwirkungen früh erkennen und dann die Therapie entsprechend anpassen sowie mögliche Herzerkrankungen behandeln. „Das Ergebnis unserer Studie werten wir als sehr positiv für die Behandlung von Brustkrebs“, fasst Brenner zusammen. Es zeige, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die meisten Patientinnen stimme.

„Universal-Antikörper“ macht verschiedene Erreger unschädlich

Das Immunsystem kann mit einer begrenzten Zahl von Antikörpern eine Vielzahl von Mikroorganismen bekämpfen, sofern die Erreger über gemeinsame Merkmale verfügen.

Das Immunsystem kann anhand spezifischer Zuckerstrukturen auf der Oberfläche von Mikroorganismen erkennen, ob es sich um unerwünschte Eindringlinge handelt. Antikörper heften sich dann gezielt an diese Strukturen und machen die Erreger unschädlich. Üblicherweise eliminiert ein Antikörper nur eine bestimmte Untergruppe von Bakterien, bietet aber keinen Schutz vor anderen Mikroben. Bei Untersuchungen mit dem Bakterium *Klebsiella pneumoniae* stellten Wissenschaftler um Hedda Wardemann im Deutschen Krebsforschungszentrum nun erstmals fest, dass das Immunsystem auch Antikörper bildet, die verschiedene Mikroorganismen erkennen und neutralisieren können.

Das Stäbchenbakterium *Klebsiella pneumoniae* ist ein häufiger Auslöser von Krankenhausinfektionen und zunehmend resistent gegen Antibiotika. Aus dem Blut von gesunden Personen gewannen die Wissenschaftler um Wardemann Antikörper gegen das Bakterium. Diese wirkten gegen verschiedene Untergruppen von *Klebsiella* und erkannten auch andere Bakterien und sogar bestimmte Hefen und Viren. Möglich wird dies durch eine kleine Zuckerstruktur, die die verschiedenen Organismen gemeinsam haben. Ein Antikörper, der gegen diese Struktur gerichtet ist, schützt dann gegen alle Erreger mit diesem Merkmal. Solche „Universal-Antikörper“ könnten im Kampf gegen Krankenhausinfektionen zum Einsatz kommen und zum Beispiel Patienten mit geschwächtem Immunsystem prophylaktisch verabreicht werden.



Klebsiella pneumoniae, ein häufiger Erreger von Krankenhausinfekten, unter dem Elektronenmikroskop.

In der Antike dienten dem griechischen Anatomen Galen Gladiatoren als Anschauungsmaterial. Er untersuchte verwundete Kämpfer und kam zu dem Schluss: Das Gehirn und nicht das Herz ist das zentrale Organ des Menschen. Galen schloss zum Beispiel von der Stelle einer Kopfverletzung auf die Funktion des betroffenen Hirnareals und leitete daraus unter anderem ab, dass im Gehirn die Sinnesempfindungen entstehen. Knapp 2000 Jahre später ist die Hirnforschung bis auf die Ebene der Moleküle vorgedrungen. Wissenschaftler wie Hai-Kun Liu, der im DKFZ die Abteilung Molekulare Neurogenetik leitet, sind inzwischen in der Lage, einzelne Proteine auszuschalten, um dann auf deren Funktion zu schließen. Mit Experimenten wie diesen möchten Liu und seine Mitarbeiter dazu beitragen, etwas mehr Licht in die komplexen Mechanismen zu bringen, die sich in der Schaltzentrale des Menschen abspielen und dort zu Krankheiten führen können.

Seit nunmehr sieben Jahren leitet der Molekulargenetiker Liu ein Team von Forschern, bei denen sich alles ums Gehirn dreht, wie er sagt. Er erinnert sich, dass er den Schlüssel für das Labor am chinesischen Neujahrstag bekommen hat. Womöglich ein gutes Omen. Immerhin wurde seine Juniorgruppe im Jahr 2015 in eine eigenständige Abteilung umgewandelt. Diese ist eingebunden in die strategische Zusammenarbeit zwischen dem DKFZ und dem Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg (ZMBH). Mittlerweile besteht die Gruppe aus 15 festen Mitarbeitern, darunter Neurowissenschaftler und Molekularbiologen, und einer wechselnden

Anzahl von Studenten. Die Hälfte des Teams forscht an Hirntumoren, insbesondere am Glioblastom, dem bei Erwachsenen häufigsten bösartigen Tumor des Gehirns. Die restlichen Mitarbeiter untersuchen, wie sich das Gehirn entwickelt und was dabei schiefgehen kann. „Zwischen diesen beiden Bereichen besteht eine Verbindung“, erklärt Liu. „Es gibt bestimmte Gene, die die Entwicklung des Gehirns steuern – und Mutationen dieser Gene findet man bei Krankheiten wie etwa Autismus, einer Entwicklungsstörung, aber eben auch in Gehirntumoren.“

Doch bislang verstehe man mögliche Zusammenhänge nicht – und auch sonst zu wenig über das komplexe Organ. Das habe zur Folge, dass es für die Erkrankungen des Gehirns keine „smart drugs“, also zielgerichtete Therapien gebe, so Liu. Das dies aber dringend notwendig ist, zeigen Statistiken der Weltgesundheitsorganisation WHO: Demnach stellen Erkrankungen, die mit dem Gehirn in Verbindung stehen, eine schwerwiegende Belastung für die Gesellschaft dar. „Das ist unsere große Motivation“, sagt Liu.

Mäuse als Modell

Seine Forschung betreibt das Team an Zellgewebe in der Petrischale oder an Mäusen: „Da wir Genmutationen kennen, die bestimmte Krankheiten im Gehirn verursachen, können wir dieselben Mutationen in einer Maus erzeugen. Anschließend schauen wir, ob das Tier die Krankheit ausbildet und in welcher Form“, erklärt Liu. An diesen Tieren können die Forscher viele wichtige Parameter kontrollieren. Darüber hinaus lassen sich die Versuche unter



„Alles dreht sich ums Gehirn“

Wie entwickeln sich Nervenzellen und warum sind bösartige Hirntumoren so schwer zu bekämpfen? Hai-Kun Liu und seine Abteilung im DKFZ möchten genau dies herausfinden. Ihr Augenmerk gilt besonders den Stammzellen im Gehirn.



1



2

1 Wie entstehen neue Nervenzellen aus neuronalen Stammzellen? Gözde Bekki untersucht diesen als Neurogenese bezeichneten Prozess und möchte herausfinden, welche Gene ihn steuern.

2 Nicht alle Zellen eines Tumors sind identisch. Stephan Kirchmaier geht der Frage nach, welche Rolle unterschiedliche Zelltypen im Laufe der Erkrankung übernehmen.

nahezu identischen Bedingungen wiederholen und die Ergebnisse mit denen gesunder Kontrollgruppen vergleichen. All das sind wichtige Voraussetzungen, um aus Experimenten aussagekräftige Schlüsse ziehen zu können.

Die Wissenschaftler konnten auf diesem Wege beispielsweise Daten über das Wachstum der Tumoren aufzeichnen. Anhand dieser Informationen entwickelten Mathematiker im Anschluss ein Modell. „Das Wachstumsmuster war ungewöhnlich“, erinnert sich Liu – und die Erklärung dafür überraschend: Tumorstammzellen wandern in das umliegende Gewebe aus, während die übrigen Krebszellen im Tumor bleiben. „Das war der einzige Weg, das Muster zu erklären“, so Liu. Mit moderner Technik, bei der unterschiedliche Zelltypen farblich markiert und anschließend mit einem Mikroskop verfolgt werden, konnten sie schließlich das mathematische Modell bestätigen. „Das erklärt, weshalb viele bösartige Hirntumoren immer wieder zurückkommen, nachdem man sie chirurgisch entfernt hat“, sagt Liu. Denn viele Tumorstammzellen befinden sich bereits im gesunden Gewebe und werden wieder zu Krebszellen.

Liu und sein Team fanden ein spezielles Enzym, das in Tumorstammzellen, aber nicht in gesunden Stammzellen vorkommt. Eine zielgerichtete Therapie, die genau dieses Enzym angreift, testen sie gegenwärtig an Mäusen. Die ersten Ergebnisse sind vielversprechend: „Die Tiere überlebten im Schnitt doppelt so lange wie diejenigen, die wir nicht behandelt hatten“, so Liu.

Die vielen Facetten des Tumors

Auf eine mögliche klinische Anwendung arbeitet auch der Postdoktorand und Molekularbiologe Stephan Kirchmaier hin – wenngleich bis dahin noch etwas Zeit vergehen dürfte. In der jetzigen Phase ist seine Arbeit noch Grundlagenforschung. Kirchmaier untersucht, wie sich Hirntumoren zusammensetzen – denn diese bestehen nicht aus identischen Krebszellen, sondern in der Regel aus ganz verschiedenen Zellen. „Es gibt unterschiedliche Klone im Tumor, die miteinander konkurrieren: Wer wächst schneller, wer setzt sich durch.“ Die schnelleren hätten prinzipiell einen Vorteil, allerdings würden diese auch eher von der Chemotherapie angegriffen. Um also einen individuellen Tumor ideal behandeln zu können, hilft es enorm, seine genaue Zusammensetzung und das Verhalten der verschiedenen Zelltypen während einer Therapie zu ken-

nen. Zu diesem Zweck überträgt der Molekularbiologe verschiedene Tumorzellen auf Mäuse und untersucht, wie diese Zellen wachsen. Dazu hat er ein System etabliert, um detailliert die Identität der einzelnen Zellen bestimmen und zurückverfolgen zu können. „Mich interessiert besonders der evolutionäre Aspekt von Krebs: Wie entwickelt er sich? Wie ist er zusammengesetzt und welche Eigenschaften haben die einzelnen Zelltypen?“ Mit seinem System möchte Kirchmaier zukünftig zielgerichtete Therapien testen und evaluieren.

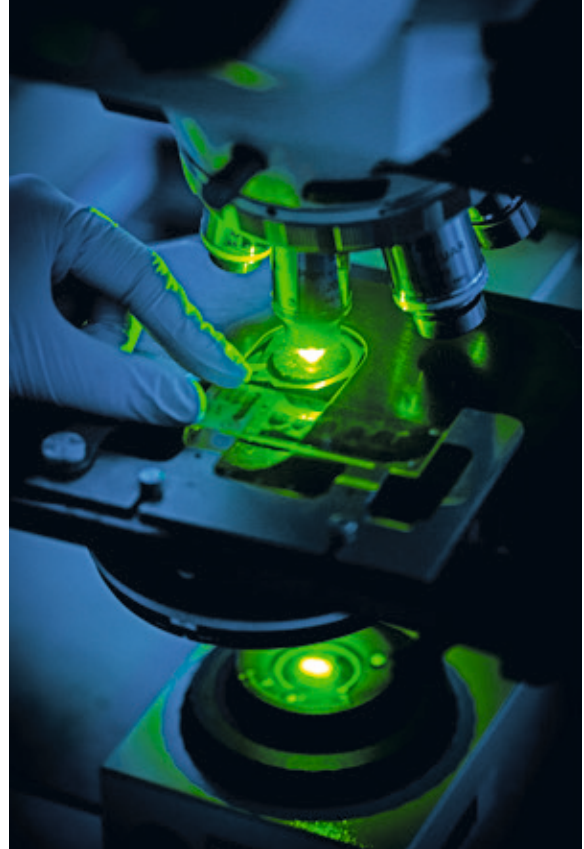
Wenn Neurone entstehen

Die Frage, wie sich Zellen im Gehirn entwickeln, ist nicht nur bei Tumoren von Interesse, sondern auch bei gesunden Nervenzellen. Die Postdoktorandin Gözde Bekki forscht an der sogenannten Neurogenese. Bei diesem Vorgang bilden sich neue Nervenzellen aus neuronalen Stammzellen. Über die Funktion solcher neugebildeter Nervenzellen ist bislang noch wenig bekannt. Aber: „Man weiß, dass es in zwei Gehirnregionen ein Reservoir dieser Stammzellen gibt“, so Bekki – der Hippocampus und

Ließen sich ruhende neuronale Stammzellen wieder aktivieren, könnte man sie nutzen, um Verletzungen oder Erkrankungen des Gehirns zu behandeln.

die subventrikuläre Zone im Vorderhirn. Während ihrer Doktorarbeit entdeckte die Molekularbiologin, dass ein Gen, das als Hauptregulator der Neurogenese gilt, auch in einem dritten Hirnareal abgelesen wird: im Hypothalamus. „Ich fragte mich, weshalb dieses Gen auch dort aktiv ist“, erinnert sich Bekki. Und tatsächlich stieß sie schließlich im Hypothalamus auf einen dritten Stammzellenpool.

Die große Frage sei nun: „Lassen sich diese ruhenden neuronalen Stammzellen wieder aktivieren?“ Denn womöglich kann man sie nutzen, um etwa Verletzungen des Zentralnervensystems oder Erkrankungen des Gehirns zu heilen. Bekki hat deshalb Stammzellen aus dem Hypothalamus zunächst vermehrt und anschließend in



Mäuse transplantiert. Es zeigte sich, dass sich die Stammzellen in das existierende Netzwerk der Neuronen integrieren und neue Nervenzellen sowie die unterstützenden Gliazellen entstehen. Darüber hinaus entdeckte sie, dass dieser Prozess von einem bestimmten Gen abhängt. Da die Forscher dieses auch in menschlichem Gehirngewebe fanden, könnten die Ergebnisse in ähnlicher Weise auf den Menschen übertragbar sein. Bei Erkenntnissen aus Versuchen mit Tieren gilt dies nicht zwangsläufig.

Liu ist sich dieser Problematik bewusst – doch Gladiatoren mit Kopfverletzungen, wie im antiken Rom, kommen als Versuchsobjekte nicht infrage. Deshalb sucht Liu nach anderen Wegen. Vielversprechend sind zum Beispiel künstliche „Minigehirne“, sogenannte Gehirn-Organoiden. Solche organähnlichen Strukturen können die Wissenschaftler bereits im Labor herstellen. Sie weisen spezifische Eigenschaften auf, die denen des menschlichen Gehirns ähneln. Womöglich kann Liu mit solchen Systemen seine langfristigen Ziele schneller verwirklichen: „Am Ende meiner Forschung sollte die Behandlung von Krankheiten stehen.“ Damit könne er der Gesellschaft etwas zurückgeben. „Forschung ist meine Leidenschaft. Ich mache etwas, das mir Spaß macht und werde dafür bezahlt. Das nehme ich nicht als gegeben hin.“

// Janosch Deeg

HIRNTUMOREN SIND VERGLEICHSWEISE SELTEN.

Rund **zwei Prozent** aller Krebserkrankungen betreffen das **zentrale Nervensystem** (ZNS). Von diesen Tumoren treten etwa 95 Prozent im Gehirn auf.

MÄNNER TRAGEN EIN HÖHERES RISIKO, AN EINEM HIRNTUMOR ZU ERKRANKEN.

Krebserkrankungen des ZNS traten im Jahr 2014 bei 3900 Männern und 3160 Frauen auf. **Im Schnitt erkranken Männer vier Jahre früher als Frauen.** Von einigen Tumoren, wie etwa den Meningeomen, sind jedoch Frauen häufiger betroffen.

HIRNTUMOREN ZÄHLEN BEI KINDERN ZU DEN HÄUFIGSTEN KREBSEKANKUNGEN.

Knapp ein Viertel der etwa 2000 Krebsneuerkrankungen bei Kindern und Heranwachsenden unter 18 Jahren entfällt auf Tumoren des zentralen Nervensystems. Nach Blut- und Lymphdrüsenkrebs sind **Hirntumoren bei Kindern die zweithäufigste Krebserkrankung.**

DIE BÖSARTIGSTEN HIRNTUMOREN SIND NICHT HEILBAR.

Glioblastome, **die häufigsten bösartigen Hirntumoren**, sind aufgrund ihres diffusen Wachstums außerordentlich **schlecht zu operieren.** Nach der Operation kehren sie meist rasch wieder. Sie sind zudem extrem resistent gegen Strahlen- und Chemotherapie.

HIRNMETASTASEN ZÄHLEN NICHT ZU DEN PRIMÄREN HIRNTUMOREN.

Bei Hirnmetastasen handelt es sich um Absiedlungen von Tumoren anderer Organe. **Bis zu 50 Prozent** der Patienten mit Lungen-, Brust- oder schwarzem Hautkrebs entwickeln Hirnmetastasen.

FÜR HIRNTUMOREN GIBT ES KEINE BEKANNTEN RISIKOFAKTOREN.

Es ist **kaum möglich, Hirntumoren vorzubeugen.** Therapeutische Kopfbestrahlungen, insbesondere im Kindesalter, können das Erkrankungsrisiko leicht erhöhen. In seltenen Fällen spielen auch erbliche Faktoren eine Rolle.

HIRNTUMOREN KOMMEN IN JEDEM ALTER VOR.

Tumoren des zentralen Nervensystems kommen sowohl bei Erwachsenen als auch schon bei Kindern vor. Die Erkrankungsrate ist **jedoch bei älteren Menschen deutlich höher als bei Kindern und Jugendlichen.**

HIRNTUMOREN GEHEN MEIST NICHT VON DEN NERVENZELLEN SELBST AUS.

Bösartige Hirntumoren gehen häufig aus primitiven Vorläuferzellen des Gehirns hervor. Diese weisen Ähnlichkeit zu den sogenannten Gliazellen auf, die unter anderem eine Stützfunktion übernehmen. Auch aus Zellen der Nervenscheiden und Hirnhäute können Tumoren entstehen.

WISSENSWERTES ZU HIRNTUMOREN

Sind Hirntumoren häufig? Und sind sie in allen Fällen lebensbedrohlich? Zahlen und Fakten zu Krebserkrankungen des Gehirns.

MEHR ALS DIE HÄLFTE DER HIRNTUMOREN IST GUTARTIG.

Bei einer **Vielzahl von Hirntumoren** handelt es sich um **gutartige Meningeome**, die aus Zellen der weichen Hirnhaut hervorgehen. Eine vollständige Operation entspricht bei diesen Tumoren meist einer Heilung.

EINE FRÜHERKENNUNG FÜR HIRNTUMOREN GIBT ES NICHT.

Die **meisten Patienten erfahren von ihrer Erkrankung**, nachdem sie **wegen auffälliger Symptome** entsprechende Untersuchungen durchlaufen haben. Eher selten wird die Diagnose bei einer Untersuchung aus anderem Anlass – etwa infolge eines Unfalls – gestellt.



Antonia hat dank einer neuen, zielgerichteten Therapie inzwischen eine Chance auf ein gesundes Leben. Schon als Kleinkind war sie an einem Hirntumor erkrankt, der trotz intensiver Behandlung immer wieder zurückkehrte.



GUT GEZIELT

13

KINDERONKOLOGIE

Wenn Kinder an Krebs erkranken, stehen die Chancen meist gut, dass sie wieder gesund werden. Doch nicht in allen Fällen ist eine Heilung möglich. Neue, zielgerichtete Therapien sollen dazu beitragen, zukünftig noch mehr junge Patienten erfolgreich behandeln zu können.

Bei ihrem ersten Krankenhausaufenthalt ist Antonia zweieinhalb Jahre alt. In ihrem Gehirn wächst ein bösartiger Tumor. Viermal muss sie operiert werden. Doch der Tumor kommt immer wieder. Chemo- und Strahlentherapie helfen nicht. Für Antonia, die inzwischen acht Jahre alt geworden ist, scheint jede Hoffnung auf weitere Lebenszeit verloren. Die Ärzte sagen, sie sei austherapiert. Doch dann trifft sie auf Wissenschaftler im Hopp-Kindertumorzentrum am NCT Heidelberg (KITZ), einer gemeinschaftlichen Einrichtung des Deutschen Krebsforschungszentrums und des Universitätsklinikums Heidelberg. Hier wird unter Leitung des auf Hirntumoren spezialisierten Kinderonkologen Olaf Witt im Rahmen der INFORM-Studie der genetische Code ihres Tumors entschlüsselt und ein passendes Medikament gefunden. Antonia spricht sehr gut auf die Therapie an. Sie ist die erste Patientin in Deutschland, die unter wissenschaftlichen Aspekten und genauer Kontrolle mit diesem neuen Medikament behandelt wird. Ihr Beispiel soll Schule machen.

„Der Fall der kleinen Antonia war ein Sechser im Lotto. Hier konnten wir nach der genetischen Analyse des Tumorgewebes ein zielgenaues Medikament einsetzen, das den Krebs erfolgreich bekämpfen kann“, erklärt Olaf Witt, der das Translationale Programm im KITZ leitet und zudem auch einer der Koordinatoren von INFORM ist. Das Akronym INFORM steht in



ZUR PERSON

Olaf Witt, der in Münster, Hamburg und Ann Arbor (USA) Medizin studierte, ist Facharzt für Kinderheilkunde und Neonatologie. Er erhielt im Jahr 2005 eine Professur für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie an der Universität Heidelberg und leitet seitdem auch die Klinische Kooperations-einheit Pädiatrische Onkologie im DKFZ. Seit 2016 ist Witt Direktor „Translationale Kinderonkologie“ am Hopp Kindertumorzentrum (KITZ) am NCT Heidelberg. Der Oberarzt leitet zudem die Sektion „Pädiatrische Hirntumore und Individualisierte Pädiatrische Onkologie“ (ZIPO) an der Klinik für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie und Immunologie.



Stefan Pfister absolvierte nach seinem Medizinstudium in Hamburg und Tübingen Stationen als Postdoc an der Harvard Medical School in Boston (USA) und im DKFZ. Der Facharzt für Kinderheilkunde übernahm im Jahr 2006 die Leitung einer gemeinsamen Forschungsgruppe des DKFZ und des Universitätsklinikums Heidelberg. Seit 2012 leitet Pfister im DKFZ die Abteilung Pädiatrische Neuroonkologie und seit 2016 ist er Direktor „Präklinische Kinderonkologie“ am Hopp-Kindertumorzentrum (KITZ) am NCT Heidelberg. Als Oberarzt ist Pfister am Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Heidelberg tätig.

der deutschen Übersetzung für „Individualisierte Therapie für Rückfälle von bösartigen Tumoren bei Kindern“. Wissenschaftler und Ärzte des DKFZ, des Deutschen Krebskonsortiums (DKTK) und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) möchten mithilfe der Studie mittelfristig die Krebstherapie bei Kindern verbessern, für die keine etablierte Therapieoption verbleibt. INFORM soll diesen Kindern eine zweite Chance eröffnen.

Die Achillesferse des Tumors finden

Dazu analysieren die Krebsexperten das Tumorerbgut zum Zeitpunkt des Rückfalls. Jener Jungen und Mädchen also, bei denen trotz intensiver Chemo- und Strahlentherapie erneut ein bösartiger Tumor aufgetreten ist. Bei diesen jungen Patienten sind alle gängigen Therapien ausgereizt und haben nicht zu einer dauerhaften Heilung geführt. Jährlich erkranken in Deutschland etwa 2000 Kinder an Krebs. Circa 500 dieser Patienten erleiden nach der Behandlung einen Rückfall, und nur 100 von ihnen überleben derzeit. Etwa ein Drittel der 500 Patienten, bei denen die Krankheit zurückkehrt, wird aktuell in die INFORM-Studie aufgenommen. „Die Daten, die wir im Rahmen der Analyse des Krebsgewebes erhalten, sind populationsbasierte Daten, sie bilden also einen repräsentativen Querschnitt ab“, beschreibt der Kinderarzt und Molekulargenetiker Stefan Pfister die Größenordnung von INFORM. Stefan Pfister gehört wie Witt zu den INFORM-Koordinatoren und leitet das Präklinische Programm im KITZ.

„Wir verschaffen uns einen Überblick über die Tumoren und deren Entstehung. Mit der genetischen Analyse des Tumors zum Zeitpunkt des Rückfalls können wir herausfinden, welche Faktoren das Wachstum des Krebses begünstigen. Im Idealfall finden wir ein passgenaues Medikament und können das Wachstum eindämmen oder sogar stoppen“, erläutert er das Studienziel. Im Gegensatz zur Chemo- oder Strahlentherapie schädigen diese zielgerichteten Medikamente oder neuen immuntherapeutischen Verfahren die gesunden Zellen deutlich weniger, sie sollen spezifisch die Krebszellen treffen. „Bei Kindern sehen wir eine größere Chance, erfolgreich zu sein, weil die Komplexität der Tumoren im Kindesalter deutlich niedriger ist als bei Erwachsenen“, sagt Stefan Pfister. Während bei Kindern häufig weniger als fünf Gene verändert sind, können es bei Erwachsenen Hunderte sein. Daher sei die Chance groß, die Achillesferse des Tumors zu finden, also die Mutationen, die das Wachstum des Tumors antreiben.

„Die Biologie des Tumorgewebes zu verstehen, ist entscheidend für eine akkurate Diagnose und für eine Risikoeinschätzung“, sagt Olaf Witt. Heute wisse man, dass sich die Biologie und Genetik der Tumoren nach einem intensiven „Beschluss“

durch Chemo- und Strahlentherapie deutlich von der des un-
behandelten Primärtumors unterscheidet. Das ist der Grund
dafür, warum ursprünglich wirksame Therapien bei einem Wie-
derauftreten des Tumors häufig versagen. Es bedeutet auch,
dass eine neue Therapie und ein neues Medikament gefunden
werden müssen. Hier fehlen oft noch etablierte Behandlungs-
optionen. „Um dieses Manko langfristig beheben zu können,
haben wir das INFORM-Programm eingeführt, an dem sich in-
zwischen auch Zentren im Ausland beteiligen. Es dient dazu,
neue molekulare Wirkorte zu identifizieren, die wir mit Medi-
kamenten angreifen können.“

Unter dem Dach der Gesellschaft
für Pädiatrische Onkologie und Hä-
matologie wurde im Jahr 2015 das
INFORM-Register gestartet.
Deutschlandweit sind daran elf Stu-
diengruppen und über 50 Rekrutier-
ungszentren beteiligt. Koordiniert
wird es vom DKFZ zusammen mit
dem Universitätsklinikum Heidel-
berg sowie der Charité in Berlin. Ne-
ben dem Ziel, ein jeweils passendes

Medikament zu finden, besteht der Zweck des INFORM-Regis-
ters auch darin, eine technische, strukturelle und genetische
Informationsbasis für zukünftige klinische Studien im Bereich
der personalisierten Kinderonkologie aufzubauen. Für solche
klinische Studien ist es unerlässlich, dass die Krebszentren
standortübergreifend kooperieren. Denn die Fallzahlen sind
bei einer personalisierten Behandlung insbesondere bei Kin-
dern – glücklicherweise – meist so gering, dass kein Standort
eine solche Studie allein durchführen könnte.

Die Analysen werden deutschlandweit allen Kindern mit
Krebsrückfällen angeboten. In einem der kideronkologischen
Zentren entnehmen die Ärzte Gewebeproben und schicken
diese zur molekularen Analyse nach Heidelberg. Die Ergebnis-
se sollen dann in weniger als vier Wochen vorliegen. „Mit die-
sem Studienregister wird keine Therapie-Empfehlung gegeben.
Der behandelnde Arzt hat Zugang zu den molekularen Infor-
mationen seines Patienten und entscheidet, ob und auf wel-
che Weise er diese Daten für seine Therapie-Entscheidung
nutzt“, sagt Stefan Pfister.

Präzise Diagnose – zielgerichtete Therapie

Mit einer anderen aktuellen Studie, die den Namen „Moleku-
lare Neuropathologie 2.0“ trägt, möchten die Forscher über-
prüfen, wie molekulare Analysen dazu beitragen können, eine
präzisere Diagnose zu stellen. In diesem Fall bei Kindern, bei
denen erstmalig ein Hirntumor festgestellt wird. Parallel zur

„Mit der genetischen Analyse
des Tumors zum Zeitpunkt
des Rückfalls können wir
herausfinden, welche
Faktoren das Wachstum
des Krebses begünstigen.“

etablierten pathologischen Begutachtung sequenzieren die
Forscher gezielt etwa 130 Gene in Tumor und Blut und unter-
suchen zudem auch die Methylierung des Erbgutes. Dabei han-
delt es sich um eine chemische Veränderung der DNA-Grund-
bausteine. „Die Methylierung gibt uns Auskunft darüber, aus
welchem Gewebe der Krebs entstanden ist“, erläutert Pfister.
Diese Zusatzinformation führt, wenn sie durch unabhängige
qualitätsgesicherte Verfahren bestätigt wurde, bei einem von
zehn Studienteilnehmern dazu, dass sich die ursprüngliche
Diagnose und damit auch die Behandlung ändert.

Eine andere Studie, von der Kin-
der mit Hirntumoren profitieren
sollen, ist die LOGGIC-Studie. „Es ist
die weltweit größte Studie bei Kin-
dern mit niedriggradigen Gliomen“,
berichtet Olaf Witt. Bei diesen Tu-
moren des Gehirns wird der Grad
der Bösartigkeit zwar als niedrig
eingestuft, doch man könne sie in
vielen Fällen nicht operieren, so
Witt. Meistens bekommen die Kin-
der eine Chemotherapie, die sich

zum Teil über viele Jahre erstreckt. Die therapiebedingten
Nebenwirkungen sind häufig beträchtlich. Wissenschaftlern
des DKFZ ist es inzwischen gelungen, einige der molekularen
Ursachen der Erkrankung aufzuklären. „Dieses Wissen möch-
ten wir nun nutzen, um im Rahmen der Studie ein neues ziel-
gerichtetes Medikament gegen zwei Standard-Chemothera-
pien zu testen“, erläutert Witt. „Wir wollen etwas finden, was
das Tumorwachstum beendet und gleichzeitig die Sehfunkti-
on und die motorischen Leistungen der Patienten erhält.“

INFORM sowie alle anderen Studien auch profitieren bei der
Analyse des Erbgutes von der hochmodernen Geräteinfrastruk-
tur des DKFZ. Das INFORM-Team bestehend aus Kinderonko-
logen, Bioinformatikern, Biologen und Pharmakologen hat
mittlerweile 500 erkrankte Kinder untersucht. „Aktuell finden
wir allerdings nur in höchstens fünf Prozent der Fälle ein pas-
sendes Medikament, das die vermehrte Zellteilung der Krebs-
zellen verhindern kann“, erklärt Olaf Witt. Die Ärzte und Wis-
senschaftler setzen nun alles daran, dass diese Zahl in der
Zukunft noch deutlich größer wird.

In Antonias Fall gab es etwas Passendes. Ein neues Medika-
ment, das – wie die meisten bei INFORM eingesetzten Medi-
kamente – bei Kindern noch nicht zugelassenen ist. Antonia
nimmt nun seit einem dreiviertel Jahr eine Tablette täglich ein.
Mit großem Erfolg. Alle Kontrollen und MRT-Untersuchungen
haben ergeben, dass der Tumor bislang nicht mehr nachge-
wachsen ist.



EIN TUMOR IM ZENTRUM DER PERSÖNLICHKEIT

Es gibt gutartige Hirntumoren, aber auch solche, die sich sehr aggressiv ausbreiten. *einblick* sprach mit dem Neuroonkologen Wolfgang Wick über besonders widerstandsfähige Krebszellen und neue Ansätze im Kampf gegen bösartige Hirntumoren.

→ **Herr Professor Wick, viele Menschen empfinden Hirntumoren als besonders unheimlich. Woran liegt das?**

Das Gehirn gilt als Sitz der Seele, es macht unsere Persönlichkeit aus. Patienten, bei denen ein Hirntumor diagnostiziert wurde, haben Angst vor Persönlichkeitsveränderungen. Oder sie befürchten, als veränderte Persönlichkeit wahrgenommen zu werden. Zu solchen Veränderungen kommt es aber tatsächlich nur in ganz seltenen Fällen.

Es gibt zahlreiche Arten von Hirntumoren. Wie unterscheiden sich die Erkrankungen?

Zunächst einmal: Über die Hälfte aller Tumoren im Gehirn sind gar keine Hirntumoren im eigentlichen Sinne, sondern Absiedlungen von Krebserkrankungen im Körper. Sie werden völlig anders behandelt als die „echten“ Hirntumoren. Bei den eigentlichen Hirntumoren handelt es sich wiederum in der

Hälfte der Fälle um meist gutartige Tumoren der Hirnhäute, die Meningeome, die meist durch eine Operation geheilt werden können. Die andere Hälfte sind die problematischen Fälle: die diffus wachsenden Gliome, in der Mehrzahl die besonders aggressiven Glioblastome. Die Erkrankungen lassen sich bildgebend, durch Gewebeuntersuchungen und inzwischen auch sehr gut molekular unterscheiden. Die Diagnose hat erheblichen Einfluss auf die Therapie.

Was macht Glioblastome so gefährlich?

Glioblastome haben viele Eigenschaften, die es uns wirklich schwer machen, sie erfolgreich zu bekämpfen. Zunächst einmal wachsen sie sehr diffus in das Gehirn ein, sodass es unmöglich ist, sie bei einer Operation vollständig zu entfernen oder präzise zu bestrahlen. Gliome metastasieren nie, sie sind jedoch Erkrankungen des gesamten Gehirns. Unsere eigenen

ZUR PERSON



Wolfgang Wick, 48, studierte Medizin in Bonn sowie am King's College London und an der Harvard Medical School. Nach der Ausbildung zum Facharzt für Neurologie habilitierte er sich 2003 in Tübingen. Seit 2007 ist Wick als Ärztlicher Direktor und Professor für klinische Neuroonkologie in Heidelberg tätig und leitet im DKFZ die Klinische Kooperationseinheit Neuroonkologie. Wick ist zudem Direktoriumsmitglied des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg. Seit 2014 ist Wolfgang Wick Geschäftsführender Direktor der Neurologischen Klinik am Universitätsklinikum Heidelberg.

aktuellen Ergebnisse zeigen sogar, dass die Krebszellen untereinander eine das gesamte Gehirn durchziehende Netzstruktur ausbilden (s. einblick 1/2016). Wir gehen daher davon aus, dass ein Glioblastom auf mikroskopischer Ebene das gesamte Zentralnervensystem infiltriert. Der Tumor, den wir im Röntgenbild sehen, ist nur die Spitze des Eisbergs! Dazu kommt: Die Glioblastomzellen sind extrem resistent gegen alle Therapien und sie sind molekular sehr vielgestaltig. Darüber hinaus beuten sie sehr geschickt das umgebende gesunde Gewebe für ihr Wachstum aus.

Das klingt, als könnte man bislang wenig gegen die Krankheit ausrichten?

Operation des sichtbaren Tumors – ohne dabei Schäden anzurichten, Bestrahlung und das Medikament Temozolomid sind heute die Standardbehandlung. Trotz dieser Therapien überleben leider bislang im Schnitt deutlich weniger als zehn Prozent der Glioblastompatienten die ersten fünf Jahre nach der Diagnose. Aber das ist ein Mittelwert. Durch die großen Fortschritte in der molekularen Tumordiagnostik, die gerade auch in Heidelberg im DKFZ und im NCT erreicht wurden, können wir heute viele Patienten molekular definierten Subgruppen zuordnen, die viel besser zu behandeln sind. In diesen Fällen kennen wir die veränderten Zellstrukturen, die das Tumorstadium antreiben. Die können wir teilweise jetzt schon, aber vor allem zukünftig, mit neuen, zielgerichteten Medikamenten präzise angreifen, die oftmals deutlich besser wirken als die Standardtherapie. Diese Patienten haben oft eine viel günstigere Prognose und leben teilweise viele Jahre beschwerdefrei.

In Heidelberg wird sehr viel an Hirntumoren geforscht. Gibt es Aussicht auf neuartige Behandlungen?

Wir erproben derzeit, vor allem im Labor, eine Kombination der Protonen-Präzisionsstrahlentherapie mit zielgerichteten Medikamenten und erwarten, dass Glioblastome darauf besser ansprechen als auf die konventionelle Bestrahlung. Auch die

derzeit viel diskutierte Methoden, das Immunsystem gegen den Tumor zu aktivieren, halte ich für aussichtsreich. Darüber hinaus gab es in den letzten Jahren einige erfreuliche und vielversprechende Entwicklungen von ganz neuen therapeutischen Ansätzen. Weit fortgeschritten ist etwa der Wirkstoff APG101 der DKFZ-Ausgründung Apogenix, der Wachstumssignale an die Glioblastomzellen unterdrückt (s. einblick 1/2018). Ebenfalls im DKFZ wurde eine Methode entwickelt, um Glioblastome mit Parvoviren zu bekämpfen. Diese Virustherapie hat sich in einer ersten klinischen Prüfung als sicher erwiesen und soll nun weiter erforscht werden. Außerdem konzentrieren wir uns derzeit auf das Enzym IDH1, das bei einigen Glioblastomen sowie vor allem bei der Mehrzahl der niedriggradigen Gliome charakteristisch und tumorspezifisch verändert ist (s. Seite 22 und einblick 1/2018). Insgesamt setzen wir darauf, Therapien, auch die vielversprechenden immunologischen Verfahren, immer spezifischer an die individuelle Erkrankung anzupassen.

Gibt es typische Symptome, die auf einen Hirntumor hinweisen?

Hirntumoren haben keine charakteristischen Symptome. Die Beschwerden wie epileptische Anfälle, Sprachstörungen, Lähmungen oder lageabhängige Kopfschmerzen sind durch den erhöhten Schädelinnendruck verursacht und treten so auch bei Blutungen, Entzündungen oder anderen neurologischen Erkrankungen auf.

Lässt sich das persönliche Risiko, an einem Hirntumor zu erkranken, verringern?

Da ist leider nichts bekannt. Die Daten zum Zusammenhang von Handystrahlen und Hirntumoren sind allerdings immer noch zu vorläufig, um dieses Risiko abschließend zu beurteilen. Auf der anderen Seite bedeutet das aber, dass wir unseren Patienten sagen können: Machen Sie sich keine Vorwürfe, Sie haben nichts falsch gemacht! Ein Hirntumor ist eben Schicksal.

Das Interview führte // Sibylle Kohlstädt



KEIN ORT FÜR ERINNERUNGEN?

Das kreative Gedächtnis – vom Datenspeicher zum Zukunftsorgan

Über 80 Milliarden Nervenzellen, die untereinander mehr als 100 Billionen Verbindungen ausbilden. Das Gehirn ist schon allein vom Zahlenwerk her betrachtet ein beeindruckendes Organ. Doch seine enorme Leistungskraft beruht nicht auf der schieren Anzahl seiner Zellen, sondern auf den Netzwerken, die es schafft. *einblick* sprach mit der Neurobiologin Hannah Monyer über das Gedächtnis, die ihm innewohnende Kreativität und vermeintlich unveränderliche Gedächtnisinhalte.

Frau Professor Monyer, der Schriftsteller Max Frisch schreibt in seinem Roman „Mein Name sei Gantenbein“ einen bemerkenswerten Satz. Er lautet: „Jeder Mensch erfindet sich früher oder später eine Geschichte, die er für sein Leben hält.“ Passt das zur Neubewertung des Gedächtnisses, die Sie in Ihrem jüngst erschienenen Buch vornehmen?

Hannah Monyer: Ja, das passt. Das Gedächtnis formt kreativ etwas Neues aus dem, was ein Mensch erlebt, erfahren und erlernt hat. Es hält Inhalte nicht einfach in Schubladen bereit, um sie später wieder hervorzukramen, sondern es bearbeitet sie, es bereitet sie auf und ordnet sie neu. Das Gedächtnis wählt aus, was wir in Erinnerung behalten, und erstellt aus einem vorliegenden Material eine Gesamtdeutung. Letztlich bestimmt das Gedächtnis, wer wir sind oder was wir sein wollen.

Dann ist das Gedächtnis gar kein Speicherplatz für Erinnerungen?

Nein. Es kann sehr viel mehr. Das haben die Forschungsarbeiten der letzten zwei Jahrzehnte gezeigt. Unseres Erachtens handelt es sich beim Gedächtnis um eine aktiv gestaltende Hirnregion, die Vergangenes beständig an die Gegenwart anpasst und uns zukunftsfähig macht. „Das Gedächtnis ist die Zukunft der Vergangenheit“, so hat es der französische Philosoph Jules Valéry einmal ausgedrückt. Das beschreibt die Aufgabe des Gedächtnisses sehr gut.

Welche wissenschaftlichen Belege gibt es für diese neue Sichtweise?

Früher haben sich die Gedächtnisforscher in erster Linie dafür interessiert, wie auf der Ebene der Zellen kleinste molekulare Bausteine der Erinnerung entstehen. Seit rund zwei Jahrzehnten konzentrieren sich die Wissenschaftler mehr auf die komplexen Zusammenhänge und testen Netzwerke aus. Das wurde dank neuer Methoden und Techniken möglich, allen voran die Optogenetik. Sie kombiniert gezielte Genveränderungen mit optischen Effekten und erlaubt es, auch noch Zellen aufzuspüren, die irgendwo verstreut in einem Netzwerk stecken. Die modernen Verfahren wurden auch genutzt, um die Leistungen des Gedächtnisses systematisch und umfassend

zu erkunden. Die Resultate dieser Forschungsarbeiten haben es notwendig gemacht, das Gedächtnis, seinen Charakter und seine Aufgaben zu überdenken.

Haben wir das Gedächtnis bislang vollkommen falsch verstanden?

Wenn man das Gedächtnis allein auf seine Funktion als Datenspeicher reduziert, tut man ihm Unrecht. Lange Zeit glaubte man beispielsweise, dass Erinnerungen im Gedächtnis der Reihe nach wie auf einem Tonträger oder einem Film abgelegt sind und dort auch so wieder abgerufen werden. Heute wissen wir, dass das Gedächtnis bereits während des Speicherns Einfluss nimmt, dass es Vieles auslässt oder ergänzt. Es arbeitet unablässig mit den ihm angebotenen Inhalten und verändert sie, ob am Tage oder nachts im Schlaf. Selbst dann, wenn wir eine vermeintlich sichere Erinnerung aus den Tiefen des Gedächtnisses hervorholen, wird sie nicht wieder so zurückgelegt wie zuvor, sondern verändert und in den aktuellen Kontext eingebettet.

Dann können wir uns auf unsere Erinnerungen gar nicht verlassen?

Als Speicher für so etwas wie die reine Wahrheit taugt unser Gedächtnis nicht. Wir können uns nicht ohne Weiteres auf unsere Erinnerung verlassen – jeder von uns weiß das.

Wenn Erinnern nicht die Kernaufgabe des Gedächtnisses ist – welche ist es dann?

Es sammelt nicht in erster Linie Daten und Fakten – es fängt etwas mit ihnen an. Mit seiner kreativen Flexibilität richtet uns das Gedächtnis auf die Zukunft aus: Es befähigt uns, Erfahrungen der Vergangenheit in einen aktuellen Zusammenhang zu stellen und anstehende Aufgaben anzupacken. So bereitet es





Dennoch scheinen Gedächtnislücken mit zunehmendem Alter größer zu werden.

Wenn ein Gehirn fünfzig, sechzig oder siebenzig Jahre alt geworden ist, dann wird es – wie alle anderen Organe des Körpers auch – Zeichen des Alterns zeigen. Ich wundere mich immer darüber, dass Menschen annehmen, ausgerechnet das Gehirn sei von alternsbedingten Veränderungen ausgenommen. Hinzu kommt: Wenn wir älter werden, werden auch unsere Aufgaben anspruchsvoller. Unser Gedächtnis legt sein Hauptaugenmerk immer auf die Dinge, die jetzt zählen, – das können im Alter etwa die großen Zusammenhänge sein, die es zu bedenken und neu auszurichten gilt. Nur dann, wenn das Gedächtnis ganz versagt – etwa bei Krankheiten wie Alzheimer – sind wir verlassen. Wir verlieren die Basis für unsere Entscheidungen, finden keine Lösungen mehr, und das Leben fällt unaufhaltsam auseinander.

So könnte man es ausdrücken. Auch dabei fungiert das Gedächtnis nicht als bloßer Dienstleister, der passende Erin-

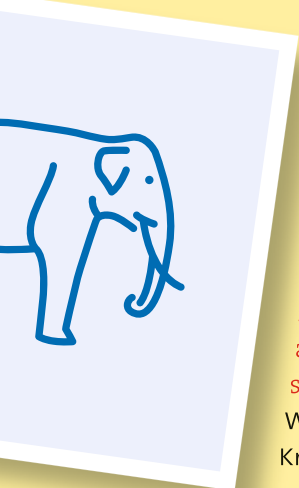
Wenn ich nicht mehr abrufen kann, wohin ich meinen Schlüssel gelegt habe, wenn ich einen Termin vergesse oder mir partout der Name eines Bekannten nicht mehr einfallen will, den ich zufällig getroffen habe? Das sind Kleinigkeiten, vermeintliche Versäumnisse und Gedächtnislücken, die man am besten gar nicht weiter beachtet. Sie sind geradezu ein Beleg dafür, dass das Gedächtnis andere Aufgaben hat und sich um Wichtigeres kümmern muss, als den Ort für einen Schlüssel zu memorieren, einen von zig Terminen parat zu halten oder den Namen eines von vielen Menschen spontan zu wissen.

Gehirn und Gedächtnis lassen sich trainieren – wie ein Muskel, der umso kräftiger wird, je häufiger man ihn beansprucht. Das Hirn behält dadurch seine Plastizität, also die Fähigkeit, auf Veränderungen zu reagieren und sich neuen Bedingungen anzupassen. Das ist die Grundlage aller Lernprozesse. Dafür braucht es mentale Impulse. Man kann sich beispielsweise vornehmen, eine neue Sprache oder ein neues Musikinstrument zu erlernen. Äußerst wichtige Impulsgeber sind auch physische Aktivitäten, also Sport und Bewegung, eine anregende Umgebung und vielfältige soziale Kontakte. Alles was neu ist, erfordert Anpassungsreaktionen und kommt der Hirnfunktion und dem Gedächtnis zugute.

Wie das Gehirn aus der Vergangenheit
unsere Zukunft macht.

KNAUS Verlag
München 2017

[illegible]



Zeigt sich das Training tatsächlich auch in größerer Masse, also in Gestalt von mehr Nervenzellen?

Wir konnten das hier im Deutschen Krebsforschungszentrum kürzlich in einem Tiermodell eindrücklich zeigen: Mäuse, denen in ihren Käfigen eine abwechslungsreiche Umgebung geboten wird, mit Laufrädern, Spielsachen und anderen Reizen, bilden mehr Nervenzellen im Hippocampus aus als ihre Artgenossen, die in engen Käfigen ohne anregende Umgebung leben – der Hippocampus ist genau die Hirnregion, in der die Gedächtnisbildung und das Lernen verortet werden, auch beim Menschen. Die Neubildung der Nervenzellen wird bei den Mäusen von einem kleinen Molekül namens DBI vermittelt. Es wird im Hirn als Reaktion auf einen äußeren Reiz gebildet und veranlasst, dass sich Nerven-Stammzellen und Nerven-Vorläuferzellen vermehren. Ob die Neubildung von Nervenzellen auch beim

Menschen im Erwachsenenalter vorkommt, wird derzeit kontrovers diskutiert.

Was ist hinsichtlich des Gedächtnisses das größte Versäumnis der Forschung?

Dass man es so lange und so massiv als bloßen Aktenschrank für verstaubte Erinnerungen unterschätzt hat. Das Gedächtnis ist ein kreatives, sich immer wieder neu formierendes Netzwerk, ein unverzichtbarer, sich aktiv einmischender Lebensplaner. Seinem wahren Charakter in künftigen Arbeiten besser gerecht zu werden, ist eine Aufgabe, die womöglich auch Lösungen für Probleme finden lässt, bei denen man in der Forschung bislang ohne jede Aussicht auf Erfolg auf der Stelle tritt – beispielsweise bei der Behandlung von Alzheimer.

Das Interview führte // Claudia Eberhard-Metzger

ZUR PERSON

Hannah Monyer wurde 1957 in Rumänien geboren und flüchtete als 17-Jährige nach Deutschland. Sie studierte in Heidelberg Medizin und war als Ärztin unter anderem im Bereich Neuropädiatrie tätig. Nach einer Station am Stanford University Medical Center habilitierte sie sich am Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg und konnte ab 1994 als Hermann und Lilly Schilling Stiftungsprofessorin ihre eigene Forschungsgruppe aufbauen. 1999 wurde Monyer Ärztliche Direktorin der Klinischen Neurobiologie am Universitätsklinikum Heidelberg. Seit 2009 leitet die Leibniz-Preisträgerin im DKFZ die Kooperationsabteilung Klinische Neurobiologie.



Impfen gegen Hirntumoren

Das Immunsystem kann eine wirksame Waffe gegen Krebszellen sein. Michael Platten und sein Team möchten es nutzen, um bösartige Hirntumoren zu bekämpfen.

Bösartige Gliome sind bislang noch unheilbare Hirntumoren. Nach einer Operation kehren sie meist schnell zurück, und auch Chemo- oder Strahlentherapie sind häufig nur begrenzt wirksam. Wissenschaftler um Michael Platten setzen deshalb darauf, das Immunsystem mithilfe einer Impfung gegen die Krebszellen zu aktivieren. Platten leitet im DKFZ die Klinische Kooperations-einheit Neuroimmunologie und Hirntumorimmunologie und ist Direktor der Neurologischen Klinik an der Universitätsmedizin Mannheim.

Sein Ansatz beruht darauf, die natürliche Abwehrreaktion des Körpers gegen Zellen mit anomalen Eigenschaften gezielt zu stimulieren. Plattens Team musste zunächst ein spezifisches Merkmal der Krebszellen identifizieren, gegen das sich die Impfung richten sollte. Fündig wurden die Forscher in einem ganz bestimmten Schreibfehler im Erbgut der Krebszellen, der bei vielen Patienten mit einem Gliom auftritt. Er führt dazu, dass im Enzym Isocitrat-Dehydrogenase 1 (IDH1) eine bestimmte Aminosäure ausgetauscht wird. Da diese Veränderung ursächlich für die Krebserkrankung ist, tritt sie in allen Zellen des Tumors auf. Mit einem hochspezifischen Antikörper, den Andreas von Deimling, Ärztlicher Direktor am Universitätsklinikum Heidelberg und Leiter einer Klinischen Kooperations-einheit im DKFZ, entwickelt hat, konnten die Forscher darüber hinaus auch nachweisen, dass das Merkmal vollkommen tumorspezifisch ist, also nicht in gesunden Zellen vorkommt.

Es gelang den Krebsexperten schließlich, einen Impfstoff zu entwickeln, der auf dem veränderten Enzym beruht. In einer klinischen Studie der Phase-I untersuchen sie aktuell, ob er in Kombination mit einer Chemo- oder Strahlentherapie verhindern kann, dass Gliome nach der Behandlung wieder auftreten.

Erste Ergebnisse der Studie zeigen, dass der Impfstoff gut vertragen wurde und bei fast allen Patienten eine spezifische Reaktion des Immunsystems hervorrief.

1 Gewebeentnahme

Nach der Erstdiagnose entfernen die Ärzte den Tumor zunächst operativ so weit wie möglich. Da dieser diffus ins gesunde Gewebe einwächst, bleiben dort meist Krebszellen zurück, aus denen später ein neuer Tumor hervorgeht. Das entnommene Gewebe steht für Analysen zur Verfügung.

2 Analyse der Tumorzellen

Damit eine Impfung wirken kann, müssen die Krebszellen nicht nur die spezifische Mutation im Enzym IDH1 aufweisen, sondern dessen veränderte Stelle (dunkelviolett) auch so auf ihrer Oberfläche präsentieren, dass die Immunzellen diese erkennen können. Mit einem eigens entwickelten Test können Platten und sein Team nachweisen, ob diese Voraussetzung bei einem einzelnen Patienten erfüllt ist.

3 Impfung

Der Impfstoff enthält neben Hilfsstoffen, die das Immunsystem stimulieren, auch einen aus 15 Aminosäuren bestehenden „Nachbau“ des Abschnitts der IDH1, der die tumorspezifische Veränderung aufweist.

4 Präsentation des tumorspezifischen Merkmals

Nachdem der Patient die Impfung erhalten hat, nehmen spezielle Zellen des Immunsystems – die dendritischen Zellen – das tumorspezifische IDH1-Bruchstück auf und präsentieren es auf ihrer Oberfläche.

5 Aktivierung

Die dendritischen Zellen wandern in die Lymphknoten und treffen dort auf T-Zellen, die ebenfalls Teil der Immunabwehr sind. Diejenigen T-Zellen, die über eine passende Andockstelle für das IDH1-Bruchstück verfügen, werden nun aktiviert.

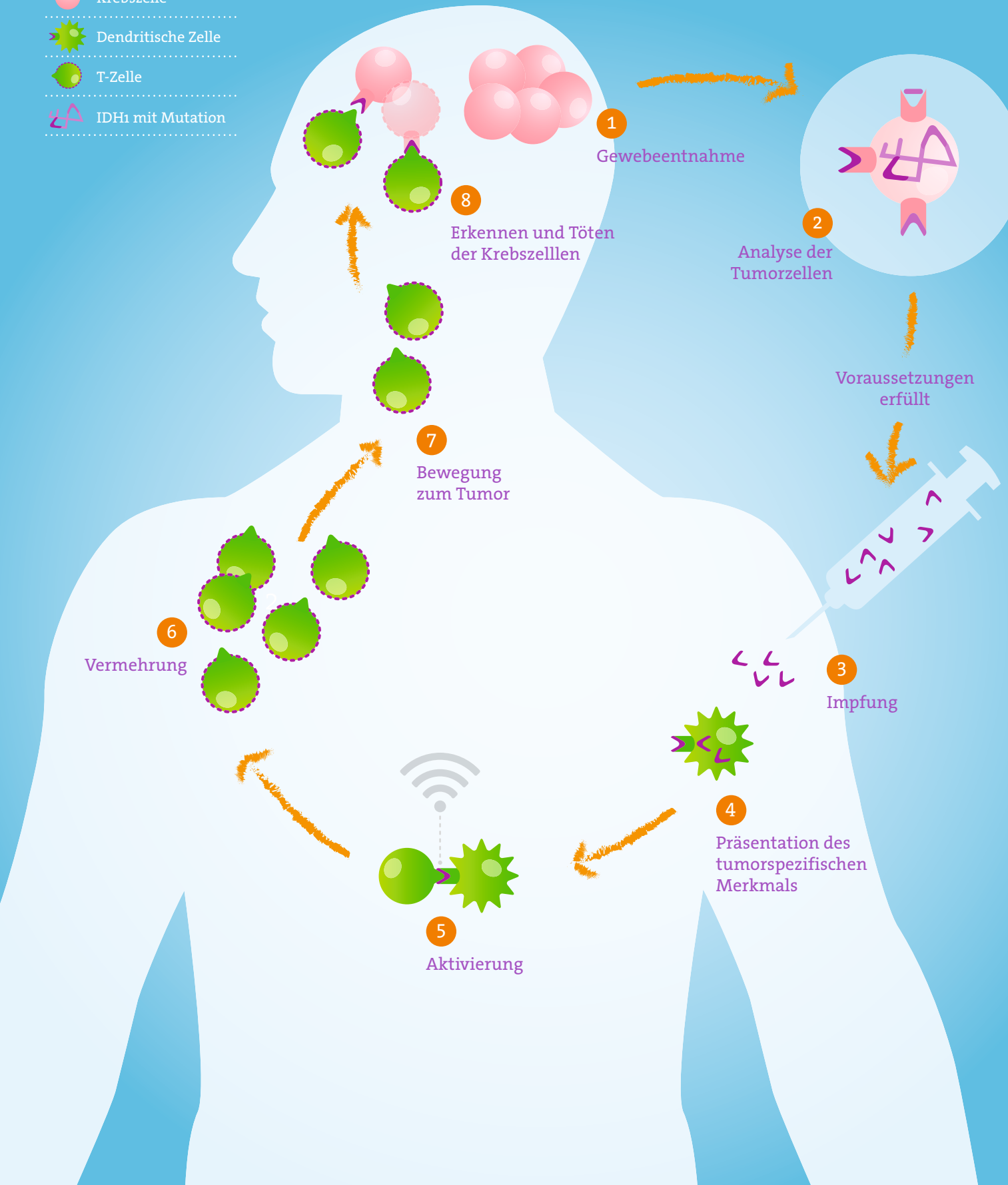
6 7 Vermehrung + Bewegung zum Tumor

Die aktivierten T-Zellen vermehren sich und verbreiten sich über den Blutstrom im gesamten Körper.

8 Erkennen und Töten der Krebszellen

Im Gehirn treffen die T-Zellen auf die nach der Operation verbliebenen Krebszellen. Die Immunzellen erkennen das veränderte Bruchstück der IDH1 auf den Krebszellen und töten diese daraufhin.

- Krebszelle
- Dendritische Zelle
- T-Zelle
- IDH1 mit Mutation



SCHLAFENDE STAMMZELLEN SOLL MAN (NICHT) WECKEN

Im Gehirn schlummern Stammzellen. Sie haben das Potenzial, geschädigtes Hirngewebe zu regenerieren. Doch wie kann man sie wecken? Und sollte man das überhaupt tun? Ana Martin-Villalba will es herausfinden.

Ana Martin-Villalba erinnert sich noch ganz genau an den Tag, an dem sie an einem Dogma auf ihrem Forschungsfeld rüttelte. Bis spät abends war sie bei einem Doktoranden im Labor geblieben. Sie wollte bei dem entscheidenden Experiment dabei sein. Als sie die Ergebnisse sah, wusste sie, dass die eigentlichen Herausforderungen nun noch bevorstehen würden.

Martin-Villalba forschte seit ihrer Doktorarbeit an dem Protein CD95 und seinem Bindungspartner CD95L. Zellen bilden CD95 auf ihrer Oberfläche. Bindet CD95L daran, löst das den kontrollierten Selbstmord der Zelle aus. Wissenschaftlich korrekt spricht man dann von Apoptose. Bis in die Mitte der 2000er Jahre hinein dachte man, dass dies die einzige Aufgabe der beiden Proteine sei. CD95 erhielt deshalb den Beinamen „Todesrezeptor“.

Werden Gehirnzellen beispielsweise durch Sauerstoffmangel infolge eines Schlaganfalls geschädigt, dann kümmert sich der Todesrezeptor darum, dass diese Zellen kontrolliert absterben und Platz machen für neue, gesunde Nervenzellen. Doch weshalb bildet dann das gesunde, erwachsene Gehirn zu jeder Zeit CD95? Um den kontrol-

lierten Tod der Zelle jederzeit schnell einleiten zu können? Martin-Villalba vermutete, dass das Molekül noch eine andere Funktion übernimmt. Jetzt endlich hatte sie den Beweis gefunden.

Ihre Experimente zeigten, dass CD95 unter verschiedenen Umständen ganz gegensätzliche Wirkungen entfaltet. Während es defekte Nervenzellen in den Zelltod treibt, bewirkt es bei gesunden Nervenzellen unter anderem, dass sich die Zellen vernetzen. Bei gesunden neuronalen Stammzellen wiederum fördert CD95 die Zellteilung und sorgt dafür, dass neue Nervenzellen entstehen und sich zu verschiedenen Zelltypen entwickeln. Da das Molekül aber auch entartete Stammzellen zur Teilung anregt und zudem ihr invasives Wachstum fördert, trägt es maßgeblich zu deren Bösartigkeit bei. CD95 ist also nicht nur ein Killer. Es ist auch wichtig für Reparaturprozesse im Gehirn, kann aber ebenso dazu beitragen, dass eine Krebserkrankung voranschreitet. Denkt man diesen Gedanken weiter, so landet man bei folgender Schlussfolgerung: Das Molekül könnte sich dazu eignen, Hirntumoren zu behandeln.

Anders als lange Zeit vermutet, entstehen auch im Gehirn aus Stammzellen neue Nervenzellen. Hier wandern neugebildete Interneurone (lila) in das Riechzentrum ein.

Kein leichter Weg

Die wissenschaftliche Gemeinschaft reagierte zunächst skeptisch auf diese Ergebnisse. „Wir hatten Probleme, unsere Studie zu veröffentlichen“, erinnert sich Martin-Villalba, „denn wir mussten gegen eine Community anrennen, die CD95 ausschließlich als Todesrezeptor kannte. Die Kollegen gingen davon aus, dass man CD95 aktivieren müsse, um Krebszellen zu töten. Wir wollen das Protein aber hemmen.“

Auf Kongressen wurde ihre Forschung sehr skeptisch betrachtet. Fragte sie Neurochirurgen nach einer möglichen Zusammenarbeit für klinische Studien, winkten diese höflich ab. „Irgendwann habe ich einfach aufgehört,

„Die Stammzellen müssen eine Balance aus Spezialisierung und Flexibilität finden. Unser Ziel ist es, sie ein klein wenig flexibler zu machen.“

auf diese Treffen zu gehen“, sagt die Wissenschaftlerin, „die Reaktionen waren zu deprimierend.“ Jetzt, zehn Jahre später und nach einer erfolgreichen klinischen Studie der Phase II bei Patienten mit Hirntumoren, wird sie von den Organisatoren als Rednerin eingeladen. Die Erkenntnisse der Forscherin haben sich durchgesetzt.

Inzwischen hat Martin-Villalba, die seit 2011 im DKFZ die Abteilung Molekulare Neurobiologie leitet, den Forschungsschwerpunkt ihres Teams ausgedehnt. Ihr Ziel ist

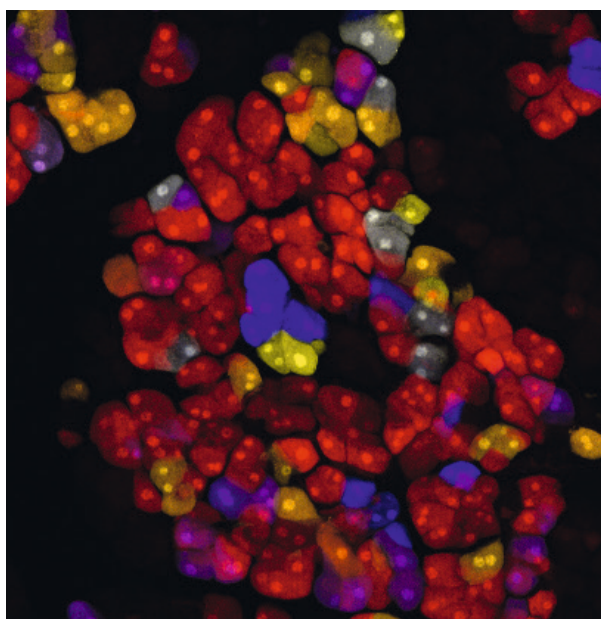
es, die grundlegenden Mechanismen hinter der Neubildung von Nervenzellen zu verstehen. „Alle Gewebe von Säugetieren regenerieren vergleichsweise schlecht, aber beim Gehirn ist es besonders problematisch“, erklärt sie. Wenn man wüsste, auf welche Signale hin Nervenzellen anfangen sich zu vermehren, könnte man damit gleich zwei große Probleme angehen. Man könnte einerseits gezielt fördern, dass sich abgestorbenes Nervengewebe regeneriert, und andererseits die unkontrollierte Zellteilung bei Hirntumoren hemmen.

Im erwachsenen Gehirn bilden sich vorwiegend an zwei Orten neue Nervenzellen. Einerseits im Hippocampus, einer Region, die für die Gedächtnisbildung zuständig ist. Andererseits unterhalb der seitlichen Ventrikel, wo vor allem neue Riechzellen entstehen. Doch ist das Potenzial dieser Stammzellen nicht viel größer? Könnte man sie nicht dazu bringen, ganze Gehirnregionen, die von neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer oder Parkinson zerstört wurden, wieder aufzubauen? Martin-Villalba will genau das herausfinden.

Dabei muss die Wissenschaftlerin gleich mehrere Probleme überwinden. Erstens: Neuronale Stammzellen sind keine wahren Alleskönner mehr. Sie können nicht auf Kommando jede der über eine Million Arten von Nervenzellen regenerieren, sondern sind bereits auf bestimmte Typen von Nervenzellen festgelegt. Zweitens: Man muss die Aktivierung der Stammzellen sehr behutsam angehen. Denn wenn man Zellen zur Teilung animiert, besteht immer die Gefahr, dass der Prozess außer Kontrolle gerät und sie zu Krebsgeschwüren entarten. „Es ist leider ein ganz kurzer Weg von der Gewebereparatur zum Tumor“, sagt Martin-Villalba.

Zu welchen Zellen sich eine Stammzelle entwickeln kann, wird davon bestimmt, welche Gene sie noch ableiten kann. Denn alle Körperzellen besitzen die gleiche genetische Ausstattung, sie nutzen aber jeweils nur einen kleinen Teil davon. Zahlreiche Gene sind stillgelegt und kommen nie zum Einsatz. In Hautzellen sind andere Gene aktiv als in Muskelzellen. Und auch bei verschiedenen Typen von Nervenzellen gibt es Unterschiede: In Neuronen, die den Botenstoff Dopamin ausschütten, sind andere Gene angeschaltet als in Neuronen, die vorrangig mit Adrenalin arbeiten. Die Unterschiede sind manchmal winzig, aber doch bedeutsam.

„Die Stammzellen müssen eine Balance aus Spezialisierung und Flexibilität finden“, erklärt Martin-Villalba. „Unser Ziel ist es jetzt, sie ein klein wenig flexibler zu machen, indem man sie dazu bringt, ihr Erbgut anders abzulesen.“ Dann könnte man diese Zellen dazu nutzen, geschädigtes Hirngewebe zu regenerieren. Bisher weiß man aber noch nicht einmal, wie viele unterschiedliche Arten von Stammzellen es im erwachsenen Gehirn gibt



Damit sich ein Organ wie das Gehirn bilden kann, sind verschiedene Typen von Stammzellen nötig. Ana Martin-Villalba und ihr Team können mithilfe neuer Technologien das Schicksal einzelner Stammzellen und ihrer Nachkommen verfolgen (Bild unten links).



und wie viele davon für eine effiziente Reparatur des Gewebes wirklich notwendig sind.

Drei Stadien der Aktivität

Mithilfe von Einzelzellanalysen hat Martin-Villalba bereits herausgefunden, dass neuronale Stammzellen in unterschiedlichen Aktivierungsstadien im Gehirn vorkommen. Grob lassen sich drei Gruppen einteilen. Die schlafenden Stammzellen haben ihren Stoffwechsel auf ein Minimum reduziert. Teilungsaktive Zellen hingegen stellen zahlreiche Proteine her, darunter solche, die wichtig für das Ablesen der Gene sind. Und zwischen diesen beiden Zuständen durchlaufen die Zellen unterschiedliche Stadien des Erwachens. „Jetzt wollen wir biologische Marker finden, mit denen sich die neuronalen Stammzellen ganz konkret einem Stadium zuordnen lassen“, erklärt die Neurowissenschaftlerin.

Denn je nachdem, in welchem Stadium sich die Stammzellen befinden, reagieren sie ganz unterschiedlich auf Hirnverletzungen oder Sauerstoffmangel. Nur ein kleiner Teil der schlafenden Stammzellen erwacht und beginnt, Gene abzulesen, Proteine herzustellen und sich zu verschiedenen Neuronen zu differenzieren. Der verantwortliche Botenstoff dafür, sozusagen der Wecker, ist das Molekül Interferon-gamma.

Mit dieser Erkenntnis eröffnen sich weitere Fragen: Warum reagieren nur einige der schlafenden Zellen auf Interferon-gamma? Tragen alle Zellen gleichmäßig zur Bildung neuer Nervenzellen im Gehirn bei? Oder bilden einige von ihnen eine Art Reservoir für die Reparatur nach großen Schädigungen?

Oft steht das Team der Wissenschaftlerin vor dem Problem, experimentell gar nicht so viele Daten generieren zu können, wie es zur Verifizierung von Hypothesen eigentlich bräuchte. Daher kooperieren die Forscher bereits seit einiger Zeit mit der Arbeitsgruppe von Anna Marciniak-Czochra an der Universität Heidelberg. Die Mathematiker und Bioinformatiker erstellen Modelle und Algorithmen, die Martin-Villalbas Gruppe mit Daten aus Experimenten füttert. Computer berechnen daraus dann Wahrscheinlichkeiten und Vorhersagen.

Erst vor kurzem haben die beiden Wissenschaftlerinnen gemeinsam untersucht, wie genau sich neuronale Stammzellen im Hippocampus mit zunehmendem Alter verändern. Die Zahl dieser Zellen nimmt mit der Zeit ab, und infolgedessen entstehen auch immer weniger neue Nervenzellen. Doch auch in den Gehirnen sehr alter Mäuse fanden die Forscherinnen noch Stammzellen. Diese verharren jedoch länger im Schlafzustand und lassen sich schlechter wecken. Da dies beim Menschen vermutlich nicht anders ist, fällt es ihnen im Alter nicht zuletzt aus diesem Grund schwerer, sich neue Fakten zu merken oder neue Tätigkeiten zu erlernen. Jüngere Menschen mit sich rege teilenden neuronalen Stammzellen haben einen ganz natürlichen Vorteil.

Doch welche Moleküle dabei die Strippenzieher sind und wie man den Prozess beeinflussen könnte, das ist noch unklar. „Viele fundamentale Fragen sind noch offen“, sagt Martin-Villalba. Sie hätte kein Problem damit, in Zukunft noch das ein oder andere Dogma umzuwerfen.

// Claudia Doyle

Wertanlagen für die Forschung – die NCT Gewebebank

Mitarbeiter der Gewebe- und Liquidbank des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg sammeln und archivieren Proben von Krebspatienten – etwa Gewebe, Blut oder Urin. Das Material stellen sie anschließend der Forschung zur Verfügung.

In einem Keller des Pathologischen Instituts der Universität Heidelberg reihen sich Gefrierschränke aneinander. Sie beherbergen ein kostbares Gut: Gewebeproben, die dort als Teil einer Biobank lagern. Die NCT Gewebebank wurde zeitgleich mit dem NCT Heidelberg im Jahr 2004 gegründet. Deren Aufgabe bestehe jedoch nicht nur darin, das Material zu lagern, betont die Leiterin Esther Herpel: „Wir möchten es für die Wissenschaft bereitstellen.“ Das Gewebe stammt von Krebspatienten,

rückgreifen. „Dabei handelt es sich um Proben, die nach Abschluss aller diagnostischen Prozesse während der Krankenversorgung übrig bleiben“, berichtet Herpel. Das zugehörige Archiv des Pathologischen Instituts ist inzwischen gut bestückt: „Im Jahr haben wir circa 60.000 Fälle. Pro Fall lagern hier durchschnittlich vier bis fünf Paraffinblöckchen – und das von Patienten der letzten 30 Jahre. Der Keller ist also gut gefüllt.“ Doch das Aufheben lohnt sich: Um unterschiedliche Tumorstadien zu erforschen, ist das Paraffin-Archiv eine wertvolle Quelle.

Genauso wertvoll ist auch die Liquidbank, der zweite Pfeiler der NCT Biobank. „Kurz nach der Gründung der Gewebebank haben wir erkannt, dass es auch sinnvoll ist, Flüssigproben wie Plasma, Serum, Vollblut und Urin oder Speichel zu archivieren“, sagt Romy Kirsten. Sie koordiniert die Liquidbank, die seit 2011 besteht. Wie in der Gewebebank stehen auch hier die Proben von Krebspatienten für Forschungsanliegen bereit.

Mithilfe solcher umfangreichen Kollektive aus Flüssig- und Gewebeproben suchen Wissenschaftler etwa nach genetischen Faktoren von Krebserkrankungen. Oder sie fahnden nach bestimmten Molekülen in den Tumoren, die eine präzise Diagnose ermöglichen. In den vergangenen Jahren hat die Biobank des NCT Heidelberg bereits über 2.500 Projekte mit Probenensembles versorgt. Für Forscher des DKFZ, des Universitätsklinikums Heidelberg sowie der Thoraxklinik sind sämtliche Serviceleistungen der Biobank kostenlos. Die immer größer werdenden Kollektive und die hohe Qualität der Proben seien für das NCT Heidelberg als Schnittstelle zwischen Klinik und Forschung sehr wertvoll, wie beide Wissenschaftlerinnen betonen.

denen es im Rahmen der Therapie oder Diagnose entnommen wurde. Sie sind einverstanden, dass Material, das die Ärzte nicht für diagnostische Zwecke brauchen, für zukünftige Studien zur Verfügung steht. Bis es soweit ist, konservieren es Mitarbeiter der Gewebebank bei minus 80 Grad Celsius.

Zusätzlich zu dem eingefrorenen Material, können Forscher auch auf in Paraffin eingebettetes Gewebe zu-



Auf die Beine gestellt

Mit einem in Eigenregie organisierten Benefiz-Tanzabend sammelte die 17-jährige Alicia Schwaiger 7.000 Euro für die Krebsforschung.

29

SPENDEN

„Als ich vor einem Jahr nachts nicht schlafen konnte, hatte ich plötzlich die Idee für den Tanzabend im Kopf“, erzählt Alicia Schwaiger im Gespräch mit den „Badischen Neuesten Nachrichten“. Die inzwischen 18-jährige Schülerin aus Ubstadt-Weiher bei Bruchsal ist selbst begeisterte Hip-Hop-Tänzerin. Nach der Krebsdiagnose eines nahen Familienmitglieds beschloss sie, nicht untätig zu bleiben, sondern selbst etwas gegen die Krankheit zu tun.

In Eigenregie organisierte Alicia Schwaiger einen Benefiz-Tanzabend zugunsten des Deutschen Krebsforschungszentrums. Sie plante das Programm, holte Sponsoren ins Boot und machte Werbung. „Ich habe sehr viel Zeit investiert“, berichtet die Schülerin. Am 7. Oktober 2017 war es dann soweit:

Eine Live-Band und neun regionale Tanzgruppen aus den Bereichen Hip-Hop, Breakdance und Jazz traten auf, darunter die Gewinner der

World Hip Hop Championship, die „Bronx Sistas“ aus Rastatt. Alicia Schwaiger übernahm an diesem Abend nicht nur die Moderation – sie tanzte auch selbst. Tatkräftige Unterstützung erhielt sie vom Verein Hardtseegugga Ubstadt-Weiher, der den Auf- und Abbau sowie die Bewirtung des Events übernahm. Insgesamt kamen 7.000 Euro für die Krebsforschung zusammen. Publikum und Akteure waren begeistert und auch Alicia schwärmte: „Es ist wie ein Traum, ich kann es echt nicht glauben, dass es meine Veranstaltung ist.“

// Bea Riebeschl



„DIES IST DER BEGINN EINER WUNDERBAREN FREUNDSCHAFT.“

Mit diesem Zitat aus dem Kino-Klassiker Casablanca fasst der Kölner Unternehmer Dieter Morszeck sein Engagement für das DKFZ zusammen. Der Inhaber und Geschäftsführer von RIMOWA hat 2017 einen Teil seines Vermögens in die Dieter Morszeck Stiftung eingebracht. Diese hat drei Schwerpunkte – die Krebsforschung zu unterstützen ist einer davon. Rund 30 Millionen Euro private Forschungsunterstützung gibt die Stiftung an das Deutsche Krebsforschungszentrum. Sie fördert damit gleich fünf zukunftssträchtige Projekte.

Dieter Morszeck ist durch die Krebserkrankung seiner Schwester nach Heidelberg zum Deutschen Krebsforschungszentrum gekommen. „Da haben wir uns gleich gut aufgehoben gefühlt. Wir haben uns das Zentrum angesehen und konnten uns überzeugen, dass die Forschung hier sinnvoll und gut ist. Die Stellung des DKFZ in Europa und der Welt hat mich sehr beeindruckt“, so Morszeck bei der Unterzeichnung der Verträge für die einzelnen Projekte. „So ist meine Zuwendung auch als Dank für das Engagement für meine Schwester zu sehen.“

Die Ursachen und Mechanismen der Krebsentstehung und -ausbreitung zu entschlüsseln und neue Strategien zur Prävention, Früherkennung, Diagnose und Behandlung von Krebs durch innovative Forschung zu entwickeln, gehört zu den Kernaufgaben des DKFZ, das zu den weltweit führenden Krebsforschungszentren zählt.

„Für die nächsten Jahre gilt es, das DKFZ in seiner Forschung sowie bei der Entwicklung der personalisierten Präzisionsonkologie weiterhin in der internationalen wissenschaftlichen Spitzengruppe zu positionieren und gleichzeitig dafür Sorge zu tragen, dass die Innovationen der Krebsforschung bei den Patienten ankommen“, gab Michael Baumann, Wissenschaftlicher Vorstand des DKFZ, anlässlich der Vertragsunterzeichnung einen Ausblick.

„Private Forschungsgelder wie die 30 Millionen Euro der Dieter Morszeck Stiftung helfen uns, innovative Projekte aufzugreifen sowie ein Biorepository-Gebäude zu errichten, die nächste Generation von Forschern und forschenden Ärzten auszubilden und zu fördern, sowie unsere medizinisch rele-

vanten Erkenntnisse gemeinsam in klinische Studien zu überführen“, freut sich Josef Puchta, Kaufmännischer Vorstand des DKFZ, über die finanzielle Unterstützung.

Und Dieter Morszeck verspricht: „Das ist nicht das Ende, sondern erst der Anfang einer guten Kooperation.“ Ein Beispiel, das seinesgleichen sucht.

// Ulrike Grönefeld

Die von der Dieter Morszeck Stiftung geförderten Projekte:

Die Biologie von Tumoren für die Therapie sichtbar machen

Mithilfe der Förderung kann das DKFZ eine „Preclinical Trial Unit“ für Bildgebung und bildgeführte Therapien einrichten. Ausgestattet mit einer Professur, Abteilung oder Nachwuchsgruppe soll sie die derzeit noch bestehende Lücke am Übergang von der präklinischen Entwicklung zum Einsatz beim Patienten schließen.

Die unterschiedliche Biologie von Tumorzellen verstehen

Einzelzellanalysen (Single Cell Genomics) ermöglichen es inzwischen, die molekulare Vielfalt von Tumorzellen besser zu verstehen. Langfristig können diese Erkenntnisse dazu beitragen, effektivere Therapien zu entwickeln. Mithilfe der Dieter Morszeck Stiftung kann im DKFZ eine Professur, Abteilung

Durch seine großzügige Förderung ermöglicht es Dieter Morszeck dem Deutschen Krebsforschungszentrum, fünf zukunftsweisende Projekte zu realisieren.



oder Nachwuchsgruppe in Verbindung mit einer Laboreinheit für Einzelzellanalysen geschaffen werden.

Clinician Scientists gezielt ausbilden

Derzeit mangelt es weltweit in der Krebsmedizin an Ärzten, die sowohl in der Krebsbehandlung spezialisiert sind, als auch über eine umfassende wissenschaftliche Ausbildung verfügen. Indem das DKFZ zukünftig fünf bis acht Clinician Scientists pro Jahr in ein Förderprogramm aufnimmt, möchte es einen entscheidenden Beitrag zur Aus- und Weiterbildung von Nachwuchstalenten in dieser wichtigen Berufsgruppe leisten.

Die Früherkennung durch neue molekulare Methoden verbessern

Je eher Gewebeveränderungen und Krebsvorstufen erkannt werden, desto größer sind die Heilungschancen. Um den Tumor in einem frühen Stadium lokalisieren zu können, sollen im Verdachtsfall neue Früherkennungstests die bestehenden Untersuchungsmethoden ergänzen. Die Dieter Morszeck Stiftung ermöglicht dem DKFZ, eine Nachwuchsgruppe einzurichten, die die Krebsfrüherkennung mittels molekularer Diagnostik in Kombination mit aktuellen Bildgebungsverfahren vorantreibt.

Gebäude und Infrastruktur für die automatisierte Sammlung von Liquid und Living Biopsies schaffen

Ebenso wie Gewebeproben bilden Blut-, Urin- und Stuhlproben (Liquid Biopsies) und zunehmend auch Proben lebender Zellen (Living Biopsies) eine unverzichtbare Grundlage für die Krebsforschung. Bislang werden hierzu großen Mengen dieser Proben

aufwendig per Handarbeit eingelagert, was sich im DKFZ zu einem limitierenden Faktor für die zukünftige Forschungsleistung entwickelt. Durch den Bau eines Biorepository-Gebäudes, das mit einer einzigartigen vollautomatischen Liquid Biopsie-Einrichtung sowie einer semiautomatischen Living Biopsie-Plattform ausgestattet sein wird, schafft die Dieter Morszeck Stiftung eine für das DKFZ wichtige zentrale Infrastruktur.

.....



Die beiden DKFZ-Vorstände Michael Baumann (links) und Josef Puchta mit dem Kölner Unternehmer bei der Unterzeichnung der Verträge.



DEN TUMOR AN DER WURZEL PACKEN

Hirntumor ist nicht gleich Hirntumor. Deshalb wirkt ein und dieselbe Therapie manchmal gut, manchmal gar nicht. Marc Remke, forschender Arzt im Deutschen Krebskonsortium (DKTK), will die molekularen Zusammenhänge dahinter aufdecken und seinen Patienten eine bessere Behandlung anbieten.

Es ist ein seltener Krebs, aber ein besonders aggressiver. Die Rede ist vom Medulloblastom, einem Tumor des Kleinhirns. Er tritt besonders häufig bei Kindern auf, selten sind Erwachsene betroffen. In unglaublicher Geschwindigkeit frisst der Krebs sich durch das Gehirn. Den Patienten und ihren Ärzten bleibt nicht viel Zeit. Jetzt kommt es darauf an, schnell die richtige Therapie auszuwählen. Doch genau das ist das Problem.

„Jeder Tumor ist einzigartig, also braucht jeder Patient auch eine maßgeschneiderte Therapie“, erklärt Marc Remke. Er weiß, wovon er spricht. Schließlich leitet er nicht nur die Arbeitsgruppe Pädiatrische Neuroonkogenomik, sondern betreut auch täglich Patienten auf der Krebsstation des Universitätsklinikums Düsseldorf.

Optisch sind die Tumoren jedoch nur schlecht voneinander zu unterscheiden. Legt man Gewebeproben verschiedener Medulloblastome unters Mikroskop, dann können diese selbst die besten Neuropathologen nur grob unterteilen. Damit ist die Einteilung in Therapiegruppen jedoch noch nicht genau genug. „Die wirklich wichtigen Informationen finden wir im Inneren der Tumorzellen“, sagt der 36-jährige Mediziner, „deshalb müssen wir uns die Biologie der Zellen genauer anschauen.“

Es gibt vier Subgruppen von Medulloblastomen. Remke war, damals noch Doktorand, an ihrer Klassifizierung beteiligt. Zwei davon heißen Wnt und SHH. Sie sind nach den Genen benannt, die jeweils außer Kontrolle geraten sind. Die anderen beiden werden bisher unter den Namen Gruppe 3 und Gruppe 4 geführt.



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.

Bei diesen beiden Gruppen ist bisher nicht bekannt, welche Stoffwechselwege außer Kontrolle geraten sind. Analysiert man ihr Genom, also die DNA, oder die Abschriften davon, die als mRNA bezeichnet werden und in ihrer Gesamtheit das sogenannte Transkriptom bilden, erhält man keine eindeutigen Ergebnisse. Zu zahlreich und uneinheitlich sind die zugrundeliegenden Veränderungen. Die relevanten Unterschiede bleiben verborgen.

Marc Remke untersucht deshalb inzwischen die Proteinexpression. Er schaut sich also an, in welcher Menge und zu welchem Zeitpunkt die Zellen bestimmte Proteine herstellen. „Alle Studien an DNA und RNA zielen letztendlich darauf ab, indirekt etwas über die Menge und Aktivität von Proteinen zu erfahren“, sagt Remke. „Wir schauen uns das direkt an.“ Mit diesem Ansatz konnte er herausfinden, welcher Signalweg bei den Medulloblastomen der Gruppe 4 übermäßig aktiviert ist.

Tumorzellen zerstören, gesundes Gewebe schonen

Bald könnten Patienten mit diesen Tumoren von neuen Behandlungskonzepten profitieren. „Molekulare Zielstrukturen, an denen Therapeutika ansetzen, sollten in allen Tumorzellen vorkommen, denn dann ist es unwahrscheinlicher, dass sich Resistenzen bilden. Hirntumoren sind auf genetischer Ebene jedoch keine homogene Einheit, sondern es gibt innerhalb ein und desselben Tumors große Unterschiede“, beschreibt Remke eine entscheidende Hürde bei der Entwicklung zielgerichteter Therapien. „Die Verteilung von Proteinen innerhalb ein und desselben Tumors ist dagegen sehr viel homogener. Damit können wir den Tumor an der Wurzel packen und Patienten zusätzliche Biopsien ersparen“, betont Remke. Ein weiteres Forschungsprojekt Remkes sind sogenannte AT/RT-Hirntumoren. Auch diese Art von Krebs ist hochaggressiv und tritt fast ausschließlich bei Neugeborenen und Kleinkindern auf. Die mittlere Überlebensrate beträgt zurzeit weniger als zwei Jahre.

Remkes Arbeitsgruppe will neue Wirkstoffmoleküle entdecken, die Tumorzellen gezielt zerstören, gesundes Gewebe aber nicht beeinträchtigen. Auch hier kommt es wieder darauf an, einzelne Subgruppen von AT/RT unterschiedlich zu behandeln.

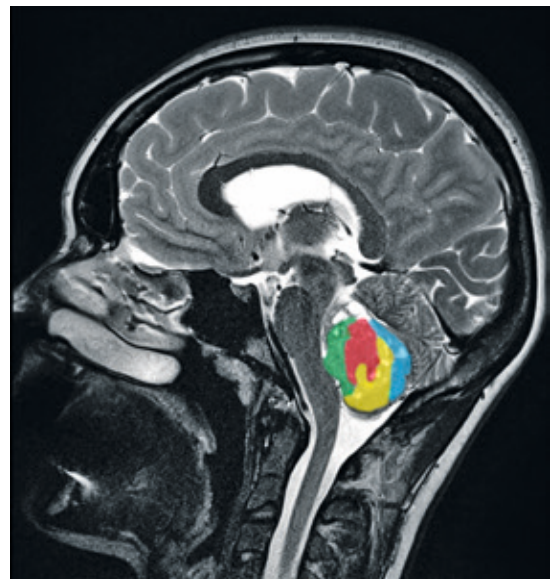
Remke liegt die klinische Relevanz seiner Ergebnisse beson-

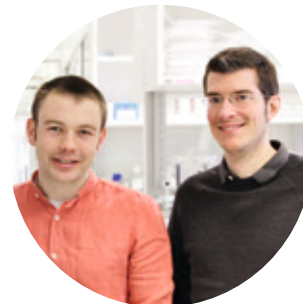
ders am Herzen. Um die Patientenversorgung und seine Forschung verbinden zu können, hat er sich für den Karriereweg als Nachwuchsgruppenleiter im DKTK entschieden. Was er in der Tumorsprechstunde hört oder in Krankenakten liest, gibt ihm Inspiration für seine wissenschaftliche Arbeit. „Ich kann mitbestimmen, in welche Richtung sich die medizinische Forschung bewegt, und helfe damit direkt meinen Patienten“, erklärt Remke seine Motivation.

Doch bisher entscheiden sich nur sehr wenige Medizinstudenten für diesen Karriereweg. Ein Grund: Der Zeitaufwand ist enorm. Zum Aufbau seines Labors war Marc Remke von der klinischen Arbeit freigestellt. Inzwischen absolviert er gleichzeitig eine Facharztausbildung und leitet eine Arbeitsgruppe mit 12 Personen. „Ich habe mich bewusst für diesen Karriereweg im DKTK entschieden, weil er einen einzigartigen Zugang zu einem Netzwerk an exzellenten Wissenschaftlern und forschenden Ärzten sowie hervorragende Zukunftsperspektiven bietet“, sagt der junge Arzt.

// Claudia Doyle

Medulloblastome (farbig markiert) gehören bei Kleinkindern zu den häufigsten bösartigen Hirntumoren. Neue Therapieansätze sollen helfen, bislang unheilbare Formen zu bekämpfen.





Hellmut Augustin (links) und **Christof Niehrs** erhalten in diesem Jahr einen ERC Advanced Grant und damit Fördermittel in Millionenhöhe. Hellmut Augustin ist Leiter der Abteilung Vasculäre Onkologie und Metastasierung, die im DKFZ und an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg angesiedelt ist. Er erforscht die genauen Mechanismen, mit denen Gefäße ausreifen, und wie sich Endothelzellen in verschiedenen Entwicklungsstadien organspezifisch differenzieren. Christof Niehrs, Entwicklungsbiologe

und Gründungsdirektor des Instituts für Molekulare Biologie der Universität Mainz sowie Leiter der Abteilung Molekulare Embryologie im DKFZ, untersucht epigenetische Mechanismen, die in Zellen sicherstellen, dass zur richtigen Zeit die richtigen Gene aktiv sind. Besonders im Fokus stehen dabei sogenannte lange nichtkodierende RNAs. Der Europäische Forschungsrat ERC fördert mit den Advanced Grants herausragende, bereits etablierte Forscher.

Lars Velten (links) vom European Molecular Biology Laboratory (EMBL) und **Simon Haas** vom Heidelberger Stammzellinstitut HI-STEM im DKFZ haben den mit 15.000 Euro dotierten Otto Schmeil Preis der gleichnamigen Stiftung erhalten. Den beiden Forschern gelang es erstmals, die Blutbildung aus Stammzellen an einzelnen Zellen zu untersuchen. Sie zeigten unter anderem, dass sich Stammzellen nicht über die bisher postulierten definierten Zwischenstadien, sondern kontinuierlich und graduell zu reifen Blutzellen entwickeln.



Martina Pötschke-Langer, langjährige Leiterin der Stabsstelle Krebsprävention des DKFZ, hat das Große Ehrenzeichen für Verdienste um die Republik Österreich erhalten. Den Orden überreichte ihr der österreichische Botschafter Peter Huber in Berlin. Pötschke-Langer unterstützt die Republik Österreich mit ihrer Expertise bei der Tabakprävention und beim Nichtraucherschutz und machte sich besonders in der Zusammenarbeit mit dem österreichischen Bundesministerium für Gesundheit und Frauen verdient.

Michael Baumann, Vorstandsvorsitzender des DKFZ, ist mit der Janeway Gold Medal ausgezeichnet worden. Der Radioonkologe und Strahlenbiologe erhält die Auszeichnung, die zu den renommiertesten in der Radioonkologie zählt, für die Erforschung der individualisierten Strahlentherapie. Durch den Einsatz spezifischer Biomarker kann die Bestrahlung individuell an den Patienten angepasst werden. Die American Radium Society verleiht die Medaille jährlich für bedeutende Fortschritte in der Krebstherapie.

Simon Raffel hat den mit 10.000 Euro dotierten Walter Schulz Preis erhalten. Der Preisträger forscht am Stammzellinstitut HI-STEM im DKFZ und ist als Assistenzarzt am Universitätsklinikum Heidelberg tätig. Er entdeckte, wie der fehlgesteuerte Abbau von Aminosäuren in Leukämienstammzellen Blutkrebs fördert. Den Preis vergibt die 1980 gegründete Walter Schulz Stiftung jährlich an junge Wissenschaftler, die in der Tumorforschung hervorragende Leistungen erbracht haben.

Impressum

32. Jahrgang, Ausgabe 2/2018
ISSN 0933-128X

Herausgeber

Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Verantwortlich

Ulrike Grönefeld
Leiterin Strategische Kommunikation und Marketing

Redaktion

Frank Bernard

An dieser Ausgabe haben außerdem mitgearbeitet

Dr. Janosch Deeg, Claudia Doyle, Catharina Gerber, Silke Hooch,
Dr. Sibylle Kohlstädt, Claudia Eberhard-Metzger, Bea Riebesehl

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. 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
www.dkfz.de/einblick

Bildnachweis

Titelbild: ma_rish/iStock
Innenteil: Jutta Jung/DKFZ (S.3 unten links, S. 27, S. 34 oben rechts, S.34 unten rechts), Tobias Schwerdt/DKFZ (S. 3 oben links, S. 7-9, S. 16, S. 21, S. 34 unten links), Petra Steinmann-Plücker (S. 3 unten rechts, S. 29), Bohm und Nonnen (S. 3 oben rechts, S. 23), Aurelio Telemán/DKFZ (S. 4), Naid/Wikimedia (S.5), Flugkraft/KITZ (S. 12/13), Philip Benjamin/KITZ (S.14), Universitätsklinikum Heidelberg (S.17), randomhouse (S. 20), Ana Martin-Villalba/DKFZ (S. 23-25), NCT (S. 28), Uwe Anspach/DKFZ (S. 31), Universitätsklinikum Düsseldorf (S. 32), Marc Remke/Universitätsklinikum Düsseldorf (S. 33), DKFZ (S. 34 oben links), Thomas Hartmann/DKFZ (S. 34 oben Mitte), Philip Benjamin/NCT (S.34 unten Mitte)

Viele weitere Informationen, Pressemitteilungen und Nachrichten, mehr über uns und unsere Arbeit finden Sie auf unserer Homepage 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, www.krebsinformationsdienst.de



DEUTSCHES
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT



Forschen für ein Leben ohne Krebs

