



1.2017
ein
blick

Entzündungen
und Krebs

dkfz.

DEUTSCHES
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT



2

EDITORIAL

Liebe Leserinnen und Leser,

eine Entzündung klingt nach Gefahr, nach geröteter Haut, Schmerzen und Schwellungen. Dabei ist eine akute Entzündung eigentlich eine Schutzreaktion – mit ihrer Hilfe versucht das Immunsystem, Schäden abzuwehren. Zum Problem werden kann sie dennoch: Denn manchmal gelingt es dem Körper nicht, die entzündlichen Prozesse wieder abzuschalten – zum Beispiel, weil er einen Krankheitserreger wie das Hepatitis C-Virus nicht mehr loswird. Warum die dauerhafte Entzündung dann schlimmstenfalls sogar zu Krebs führen kann, darüber haben wir mit einem Wissenschaftler gesprochen, der schon vor über 20 Jahren den Kampf mit dem Virus aufgenommen hat – und dabei sehr erfolgreich war.

Heute ist unstrittig, dass chronische Entzündungen eine treibende Kraft sind, wenn einzelne, entartete Zellen zu einem bösartigen Tumor auswachsen. Mitten im Geschehen stehen dabei die Zellen des Immunsystems. Eigentlich sollten sie es sein, die die Tumorzellen beseitigen, noch bevor sie gefährlich werden. Doch wenn die Abwehrzellen dauerhaft auf Entzündung programmiert sind, liefern sie dem Tumor manchmal sogar noch den nötigen Treibstoff für sein Wachstum. Wir zeigen, wie die Krebszellen dazu ihre Gegner manipulieren und stellen außerdem die Frage, ob nicht Medikamente, die die Entzündung aufhalten, auch den Krebs stoppen könnten.

Eine interessante Lektüre wünscht Ihnen

Frank Bernad

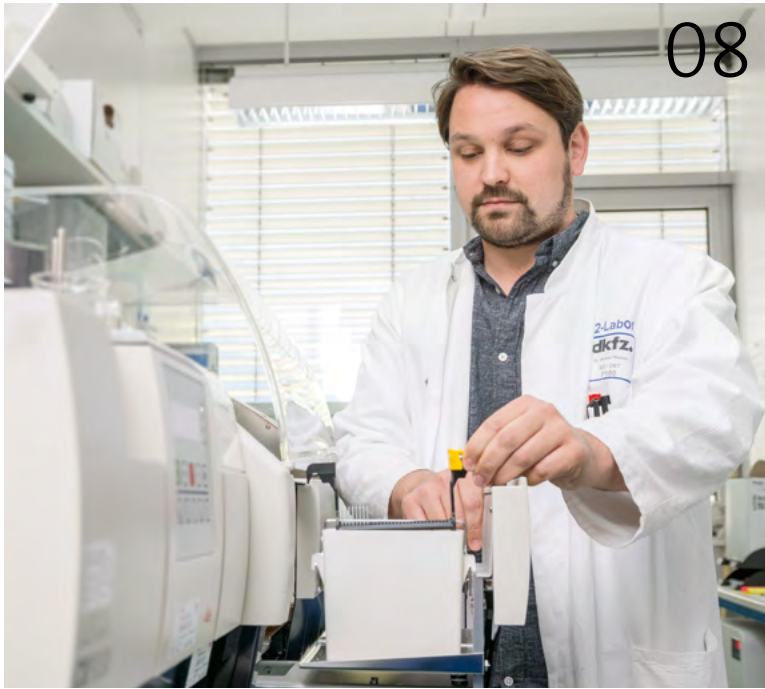


EINBLICK APP

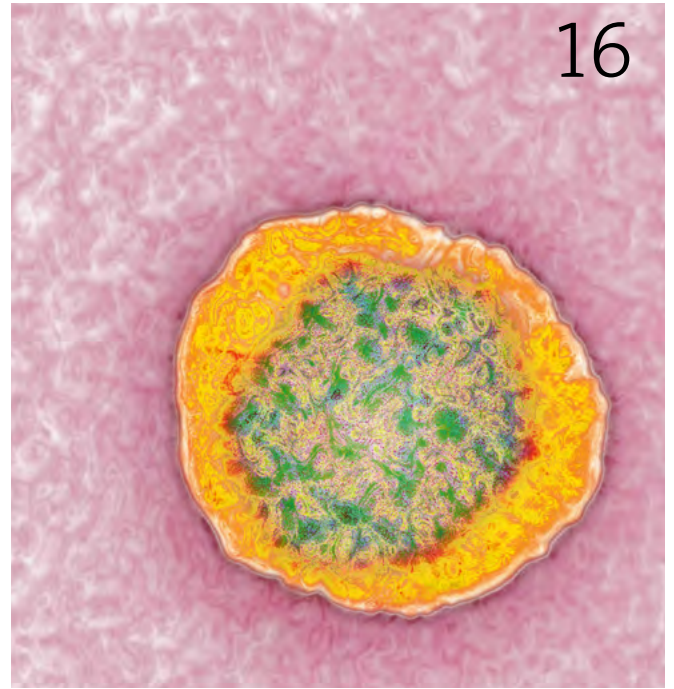
mehr Informationen unter:
www.dkfz.de/einblick

Inhalt

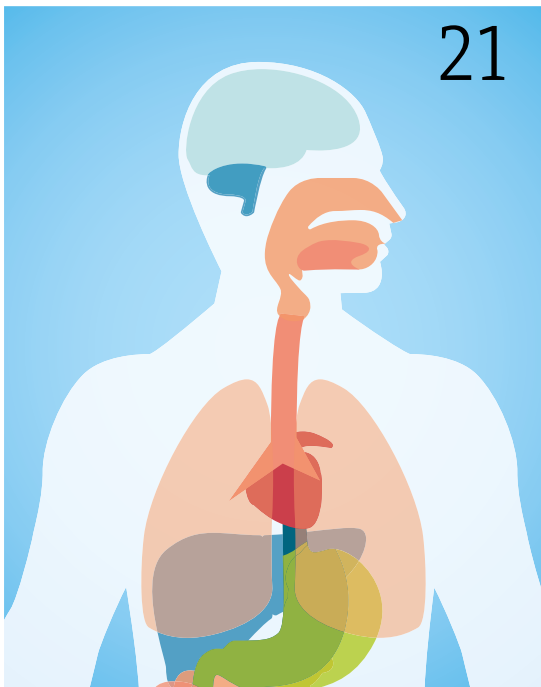
- 4 News
- 6 William und Kate im DKFZ
- 8 Abteilungsporträt:
Chronische Entzündung und Krebs
- 12 30 Jahre *einblick*
- 14 Umprogrammierte Fresszellen
- 16 Interview mit Ralf Bartenschlager
- 21 Wie chronische Entzündungen
das Krebsrisiko erhöhen
- 22 Nicola Werners Vermächtnis
- 25 Tipps
- 26 Aspirin gegen Krebs?
- 28 Die zwei Gesichter der Entzündung
- 32 Der DKTK-Standort Dresden
- 34 Preise und Auszeichnungen



08



16



21



22

14

Umprogrammierte Fresszellen

Tumoren manipulieren die Zellen des Immunsystems zum eigenen Nutzen: Dadurch werden Makrophagen vom Polizisten zum Mittäter.

26

Aspirin gegen Krebs?

Sinkt das Krebsrisiko, wenn man regelmäßig Aspirin einnimmt? Einige Studien deuten darauf hin. Doch es gibt auch Risiken.

28

Die zwei Gesichter der Entzündung

Eigentlich soll eine Entzündung den Körper bei akuter Gefahr schützen. Manche Tumoren fühlen sich jedoch in einer entzündeten Umgebung besonders wohl.

Europäische Millionenförderung für DKFZ-Forscher

Wissenschaftler des DKFZ haben in diesem Jahr beim Europäischen Forschungsrat (ERC) drei Advanced Grants und einen Consolidator Grant eingeworben. Ihre Projekte werden mit jeweils zwei Millionen Euro gefördert.



Der ERC vergibt seine prestigeträchtige Förderung jährlich an herausragende Wissenschaftler in unterschiedlichen Phasen ihrer Karriere. Für die ERC Advanced Grants, die bereits etablierte Spitzenforscher erhalten, wählte der Rat bei der diesjährigen Ausschreibungsrunde drei Wissenschaftler des DKFZ aus: Hans-Reimer Rodewald entwickelt ein Barcode-System, das den Weg von Zellen des Immunsystems im lebenden Organismus verfolgen kann. Tobias Dick untersucht, wie reaktive Sauerstoffverbindungen bei einem veränderten Stoffwechsel die Widerstandskraft des

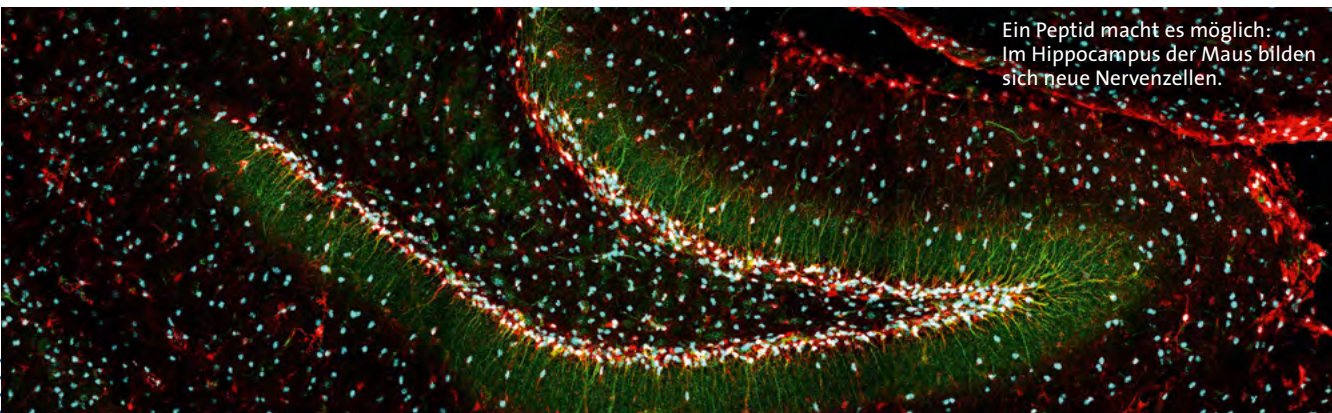
Organismus beeinflussen. Auch Bernd Bukau, Direktor des Zentrums für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg und Abteilungsleiter am DKFZ, erhält die hochdotierte Förderung: Er möchte herausfinden, wie Eiweiße ihr endgültiges Outfit erlangen. Einen ERC Consolidator Grant erhielt Aurelio Teleman. Der Forschungsrat unterstützt in dieser Kategorie exzellente Wissenschaftler beim Ausbau ihrer unabhängigen Karriere. Die Fördermittel ermöglichen Teleman nun zu untersuchen, wie eine Fettsäure aus der Nahrung als Signalmolekül das Zellwachstum steuert.

Eiweißmolekül vermittelt das Lernen

Wenn Mäuse lernen, bilden sich in ihrem Gehirn neue Nervenzellen. Wichtig dafür ist ein kleines Eiweißmolekül.

Um sich an veränderte Umweltbedingungen anzupassen, produziert das Gehirn auch im Erwachsenenalter neue Nervenzellen. Diese jungen Neuronen sind entscheidend für die Gedächtnisbildung und das Lernen. Wissenschaftler um Hannah Monyer aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum und dem Universitätsklinikum Heidelberg haben nun an Mäusen entdeckt, dass ein kleines Eiweißmolekül dabei die Vermittlerrolle spielt. Das Molekül namens DBI (Diazepam binding inhibitor) wirkt als Gegenspieler eines Neurotransmitters, der die Teilung der Nerven-Stammzellen un-

terbindet. Kommt DBI ins Spiel, vermehren sich die Stammzellen und bilden dadurch ein Reservoir für junge Nervenzellen. Körperliche Aktivität oder eine abwechslungsreiche Gestaltung ihrer Umgebung regen bei Mäusen die Nerven-Neubildung im Hippocampus an. In dieser Gehirnregion sind die Gedächtnisbildung und das Lernen verortet. Schalteten die Forscher das DBI-Gen im Hippocampus aus, steigerte sich die Zahl der Nerven-Stammzellen trotz neuer Reize nicht. Hingegen bildeten sich deutlich mehr dieser Zellen, wenn die Forscher die Produktion von DBI ankurbelten.

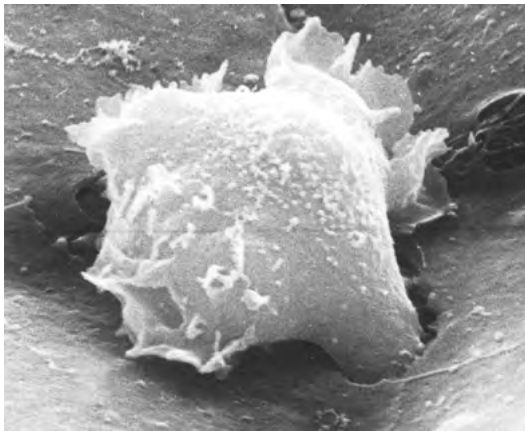


Ein Peptid macht es möglich:
Im Hippocampus der Maus bilden
sich neue Nervenzellen.

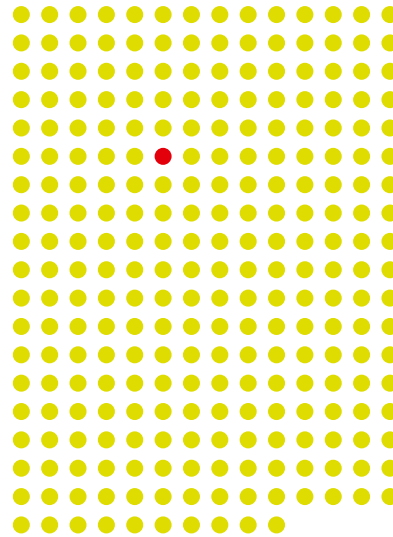
Krebszellen programmieren Blutgefäße um

Um sich über die Blutbahn im Körper auszubreiten, müssen Krebszellen die Gefäßwand passieren. Dazu nutzen sie einen Trick.

Krebszellen fördern selbst ihre Ausbreitung im Körper: Sie programmieren die Zellen der Gefäßwand so um, dass diese ihnen den Durchlass in die Blut-



bahn erleichtern. Das konnte ein Team von Wissenschaftlern des DKFZ und der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg um Andreas Fischer zeigen. Die Forscher fanden zunächst in Gefäßwandzellen aus Lungen-, Brust- oder Darmtumoren deutlich größere Mengen des aktivierten Signalrezeptors Notch als in den entsprechenden gesunden Organen. Je stärker Notch aktiviert war, desto weiter hatte sich der Krebs ausgebreitet. In Mäusen konnten die Forscher schließlich nachweisen, dass die Krebszellen selbst für die Aktivierung verantwortlich sind. Das Signal veranlasst die Gefäßwandzellen dazu, spezielle Kontaktmoleküle herzustellen, an denen die Krebszellen haften bleiben. Zudem lockern sich Verbindungen zwischen den Zellen der Gefäßwand, was den Krebszellen die Passage erleichtert. Die Ergebnisse sollen zukünftig dabei helfen, die gefährliche Ausbreitung von Tumoren zu hemmen.



0,38%

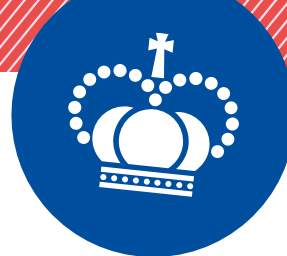
Vorsorge-Darmspiegelung:

Risiko für Komplikationen gering

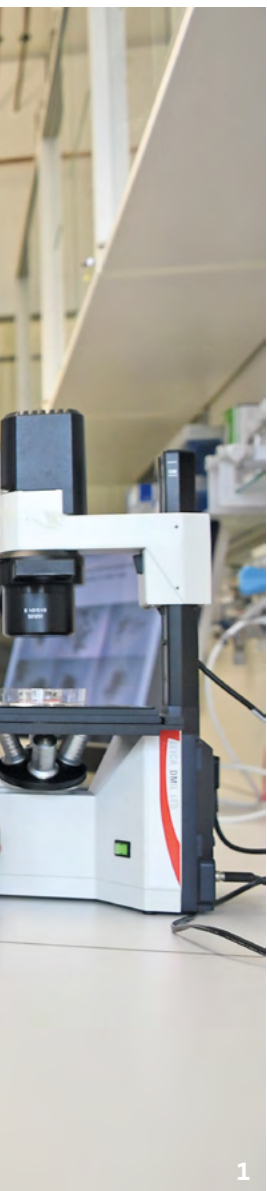
Im Rahmen einer Studie traten Zwischenfälle bei Darmspiegelungen äußerst selten auf – und auch nur, wenn Krebsvorstufen entfernt werden mussten.

Hermann Brenner und sein Team im DKFZ sowie das Krebsregister Saarland haben in einer großangelegten Studie bestätigt, dass es während und auch nach einer Vorsorge-Darmspiegelung nur sehr selten zu Komplikationen kommt. Bei den 5252 Untersuchungsteilnehmern traten Zwischenfälle in insgesamt nur 20 Fällen auf (0,38 Prozent). Dabei handelte es sich meist um Blutungen, zweimal kam es zu einer Perforation. Alle Teilnehmer konnten erfolgreich behandelt werden. Betroffen waren ausschließlich Personen, bei denen die Ärzte fortgeschrittene Krebsvorstufen oder sogar bösartige Tumoren entfernten. Die Komplikationen waren also nicht Folge der Untersuchung, sondern der Gewebeentnahme. „Sie betreffen damit genau diejenigen Untersuchungsteilnehmer – und auch diese nur in ganz seltenen Fällen – die am meisten von der Vorsorge profitieren“, bewertet Brenner das Ergebnis. „Genau diesen Menschen hat die Entscheidung für eine Darmspiegelung möglicherweise das Leben gerettet.“





1 Der Stammzellforscher Michael Milsom (links) erläutert Prinz William und Herzogin Kate, wie eine besonders aggressive Form der Leukämie entstehen kann und zeigt ihnen Krebszellen unter dem Mikroskop.



Royaler Besuch **William und Kate** im DKFZ

Im Rahmen ihres Besuchs in Heidelberg waren der britische Prinz William und seine Frau, Herzogin Catherine, am 20. Juli zu Gast im Deutschen Krebsforschungszentrum. „Wenn man den engen Zeitplan der royalen Deutschlandreise vor Augen hat, ist es eine immense Auszeichnung, dass das DKFZ für eine Visite ausgewählt wurde“, sagte Josef Puchta, der Kaufmännische Vorstand des DKFZ. Das Herzogspaar traf auf Nobelpreisträger Harald zur Hausen und führte ein kurzes persönliches Gespräch mit einer Krebspatientin, die von Dirk Jäger, Ärztlicher Direktor des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen, begleitet wurde. Vom Stammzellforscher Michael Milsom ließ sich das königliche Paar erläutern, wie ein fehlgesteuertes Gen in Blutstammzellen eine besonders aggressive Form von Blutkrebs auslösen kann. „Der Herzog und die Herzogin waren sehr an dem Thema interessiert und fragten nach, wie unsere Arbeit dazu beitragen kann, bessere Therapien für Krebspatienten zu entwickeln“, sagte Milsom, der selbst Brite ist. Auch Michael Baumann, Wissenschaftlicher Vorstand des DKFZ, betonte, dass sich die royalen Gäste als sehr interessierte Gesprächspartner gezeigt hatten: „Ich glaube, die beiden verstehen sehr gut, welche Bedeutung die Gesundheitsforschung für unsere Gesellschaft hat.“

2 Gemeinsam mit dem baden-württembergischen Ministerpräsidenten Winfried Kretschmann (Mitte) und seiner Frau Gerlinde (links) begrüßen die DKFZ-Vorstände Michael Baumann (2. v. r.) und Josef Puchta (rechts) das Herzogspaar.



3 Herzlicher Empfang: Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des DKFZ erwarten das royale Paar.



A portrait of Mathias Heikenwälder, a man with light brown hair and glasses, wearing a light blue button-down shirt and dark trousers with a brown belt. He is standing in front of a blurred background of white architectural elements.

FEUER UND FLAMME

Chronische Entzündungen tragen dazu bei, dass Tumoren entstehen, wachsen und sich im Körper verbreiten. Die Abteilung von Mathias Heikenwälder erforscht am DKFZ die Zusammenhänge und sucht nach Ansatzpunkten für künftige Therapien.

Mathias Heikenwälder leitet seit fast zwei Jahren die Abteilung „Chronische Entzündung und Krebs“. Beim Gang durch die Labore des 40 Jahre jungen Österreichers trifft man nicht nur auf dessen engagiertes Team, sondern erhält auch einen Blick auf die technische Ausstattung – und die ist beeindruckend: So können beispielsweise Gewebeschnitte vollautomatisch gefärbt, mehrere Antikörper unter verschiedenen Bedingungen gleichzeitig getestet und das Verhalten von einzelnen Zellen im Gewebe genau analysiert werden. Besonders stolz sind die Forscher auf die „Kalorimetrische Messstation“: „Hier erfassen wir bei bis zu 20 Mäusen gleichzeitig alle metabolisch relevanten Parameter“, erklärt der Laboringenieur Tjeerd Sijmonsma. „Wir messen zum Beispiel kontinuierlich, wie viel jede Maus atmet und ausscheidet, was sie isst und trinkt und erfassen mit mehreren Infrarotschranken ihre Aktivität.“

Doch wofür brauchen Heikenwälder und seine Mitarbeiter diese Ausstattung? „Meine Gruppe hat sich spezialisiert auf Krebs, der durch Entzündungen ausgelöst wird.“ Die Forscher untersuchen, welche Mechanismen genau hinter den Prozessen stecken, die von einer chronischen Entzündung über Gewebeschäden zu Krebs und Metastasen führen.

Heikenwälders Interesse für das Thema stammt aus der Zeit seiner Doktorarbeit, für die er am Universitätsspital Zürich an Prionen forschte. Bei deren Vervielfältigung spielen Entzündungen eine besondere Rolle. Ebenfalls in Zürich leitete er nach seiner Habilitation eine Arbeitsgruppe mit dem Schwerpunkt „Entzündungen und Gewebeschäden“, bevor er dann Nachwuchsgruppenleiter am Helmholtz Zentrum München und W2-Professor an der TU

München wurde und 2015 schließlich die neu etablierte Abteilung „Chronische Entzündungen und Krebs“ am DKFZ übernahm.

Forschungsobjekt Leber

Eines der in der Abteilung am intensivsten untersuchten Forschungsobjekte ist die Leber mit ihren Erkrankungen. Ein Problem in Industrienationen ist die zunehmende Zahl von Patienten mit Fettleber. Neben Alkoholmissbrauch oder einem gestörten Fettstoffwechsel ist übermäßiger Konsum von Fett und Kohlenhydraten die Hauptursache. Man spricht dann von einer nicht-alkoholischen Fettleber. „In einer Fettleber können die Leberzellen, die Hepatozyten, nicht mehr alle ihre Funktionen ausführen“, erklärt Heikenwälder. „In der Europäischen Union leiden rund 40 bis 50 Millionen Menschen darunter – rund sechs Prozent der Bevölkerung, in den USA sogar 90 Millionen – das ist fast ein Drittel.“ Aus einer solchen Fettleber kann sich eine Fettleberentzündung entwickeln – die sogenannte nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH). Sie kann zu Leberzirrhose und zu Leberzellkrebs führen, dem Hepatozellulären Karzinom. Neben chronischen Virusinfektionen sind Fettleberentzündungen die häufigste Ursache von Leberkrebs. Inzwischen ist dieser Tumor nach Lungenkrebs die zweithäufigste Krebstodesursache weltweit und in den USA zugleich die am schnellsten zunehmende Krebsart. „Für Leberkrebs gibt es bis heute kaum eine Heilungschance oder eine wirklich effiziente Therapie“, so Heikenwälder.

Doch wie entsteht aus einer Fettleber Krebs? „Das wissen wir immer noch nicht genau“, so der Forscher. Innerhalb eines von der Deutschen Forschungs-

gemeinschaft finanzierten Sonderforschungsbereiches und unterstützt durch den Europäischen Forschungsrat ERC möchten die Wissenschaftler diese Mechanismen nun erforschen. Doch dazu – und auch um dann Medikamente zu entwickeln – brauche man geeignete experimentelle Modelle in Tieren, die die humane Pathologie widerspiegeln. „Andernfalls bieten die Daten aus dem Labor keine gute Grundlage für klinische Studien“, betont Heikenwälder. Mehrere solcher Modelle für verschiedene chronische Entzündungen beim Menschen konnten die Forscher bereits in Mäusen entwickeln.

An Tieren, die aufgrund fettreicher Diät und wenig Bewegung fettleibig werden, lässt sich beispielsweise beobachten, wie NASH-induzierter Leberkrebs entsteht. „Spannend ist, dass sich bei den fettleibigen Mäusen die Leber entzündet. Dieselbe Entzündung sehen wir auch bei Menschen, wenn sie NASH haben“, erklärt Heikenwälder. Die Verfettung der Leber, die Leberschädigung und die Entzündung schaukeln sich gegenseitig hoch: Die Leberzellen bauen das Fett aus dem Blut nicht mehr ab, sondern lagern es ein. Immunzellen wandern in die Leber ein und zwingen die Leberzellen dazu, ihren Fettstoffwechsel einzustellen. Dadurch wird die Leber noch fatter. Die Folgen sind dramatisch: „Ein Drittel dieser Mäuse bekommt Krebs – ohne dass wir ein Gen verändern oder ihnen eine krebsauslösende Substanz geben, nur durch die fetthaltige Diät, den Leberschaden und die ausgelöste Entzündung“, so Heikenwälder.

Immunzellen beeinflussen Leberzellen

Genetische und histologische Analysen bestätigten schließlich, dass das Modell die Krankheit des Menschen sehr genau widerspiegelt. Deren Mechanismen können die Forscher nun im Detail an den Tieren untersuchen. So legten sie bei den NASH-Mäusen die erworbene Immunantwort still, indem sie alle B- und T-Zellen entfernten, sodass in der Leber keine Entzündung entstehen konnte. „Diese Mäuse ohne Immunzellen werden durch eine fettreiche

Diät zwar fettleibig, aber sie bekommen keine Fettleber und damit auch keine Vorstufen für Leberkrebs“, so Heikenwälder. Dann stellte sich die Frage: Welche Immunzellen genau sind dafür verantwortlich? „Durch genetische Experimente haben wir zwei Immunzelltypen gefunden: CD8-T-Zellen und Natürliche Killer-T-Zellen.“ Diese Zellen sorgen dafür, dass Leberzellen ihren Stoffwechsel reduzieren. „Und: Sie sind auch bei NASH-Patienten aktiviert.“

Aber diese Immunzellen haben nicht nur eine krankheitsfördernde Wirkung. Der Doktorand Dominik Pfister beschäftigt sich mit den CD8-T-Zellen genauer. Pfister begann seine Doktorarbeit bei Heikenwälder in München und wechselte dann mit ihm nach Heidelberg. Der Biochemiker untersucht, wie die Immunzellen aktiv werden und gegen was sie gerichtet sind. „Erste Daten deuten darauf hin, dass CD8-T-Zellen am Anfang noch die Krankheit NASH verhindern, später greifen sie die Hepatozyten an. Ist dann Leberzellkrebs entstanden, haben die T-Zellen wieder ihre klassische Antitumorfunktion“, erklärt Pfister.

Wie Immunzellen den Stoffwechsel von Leberzellen beeinflussen, untersucht Mira Stadler in ihrer Doktorarbeit. Seit einem halben Jahr ist die Österreicherin, die in Wien Molekularbiologie und molekulare Medizin studiert hat, am DKFZ. Sie interessiert sich insbesondere für die Rolle der Cytokine. Natürliche Killer-T-Zellen schütten die kleinen Proteine aus, woraufhin die Leberzellen verstärkt Fette aufnehmen. Manche Cytokine aktivieren das Immunsystem und lösen Entzündungen aus, einige

Durch eine fettreiche Diät und wenig Bewegung werden die Mäuse zwar fettleibig, aber ohne Entzündung bekommen sie keine Fettleber und damit auch keine Vorstufen für Leberkrebs.

haben je nach Organ oder Umgebung krebsfördernde oder krebshemmende Wirkung. „Wir haben zwei Cytokine gefunden, die eine wichtige Rolle beim Übergang von Fettleber zu NASH und von NASH zu Leberkrebs spielen: Lymphotoxin und LIGHT“, so Stadler. Ihre genaue Funktion wollen die Forscher nun näher analysieren.

Auch der Postdoktorand Michael Meister untersucht ein Protein, das Einfluss auf entzündliche Reaktionen nimmt. Es trägt den ungewöhnlichen Namen Dickkopf-3. Während seiner Doktorarbeit erforschte Meister in der Abteilung „Molekulare Immunologie“ am DKFZ die Rolle von Dickkopf-3 bei Autoimmunerkrankungen sowie bei chronisch-entzündlichen Nierenerkrankungen. Der Biochemiker brachte das Projekt mit in die Arbeitsgruppe von Heikenwälder und untersucht nun den Einfluss des Proteins auf chronische Entzündungen in der Leber und somit auch auf die Entstehung von Leberkrebs.

Verschiedene Therapieansätze

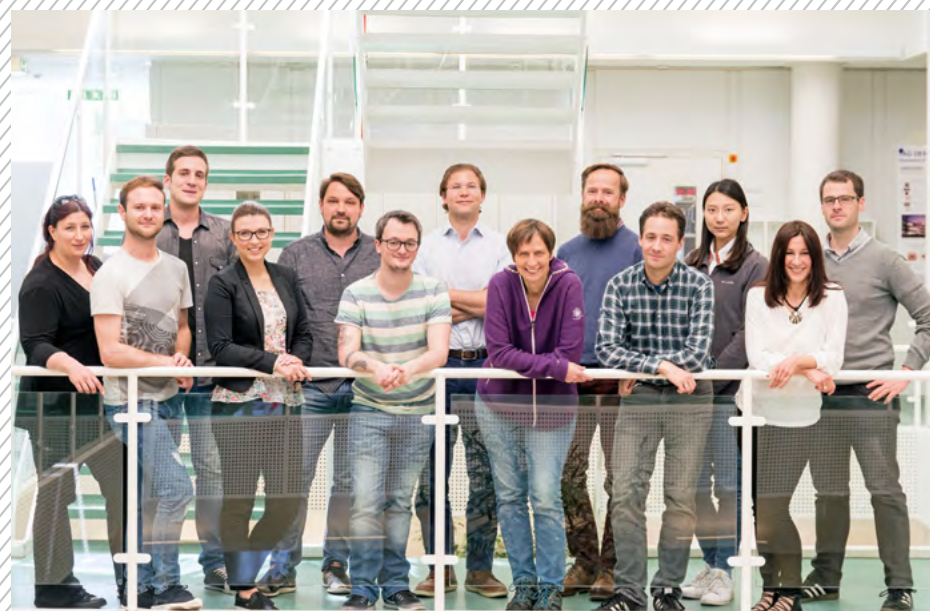
„Mit unseren Mausmodellen, die verschiedene Krankheiten beim Menschen repräsentieren, können wir auch mögliche Therapien testen“, erklärt Heikenwälder. So hat seine Arbeitsgruppe zusammen mit Forschern aus München ein Hybridmolekül hergestellt und in der NASH-Maus getestet. Dazu kombinierten sie zwei Hormone: Thyroidhormon, das den Stoffwechsel reduziert, und Glukagon, das in der Leber wirkt. „Mit diesem Fusionsmolekül haben wir zum ersten Mal eine Substanz in die Leber gebracht, die den Stoffwechsel reduziert. Dadurch geht auch die Entzündung zurück, und die Hepatozyten können wieder arbeiten.“ Derzeit testet die Münchner Gruppe, wie die Substanz beim Menschen wirkt.

„Allerdings sollten mögliche Therapeutika Menschen mit Fettleber nicht davon abhalten, gesünder zu essen und sich mehr zu bewegen. Denn auch so können sie einer Verschlimmerung entgegenwirken“, betont Heikenwälder und fügt hinzu: „Prävention ist sehr wichtig.“

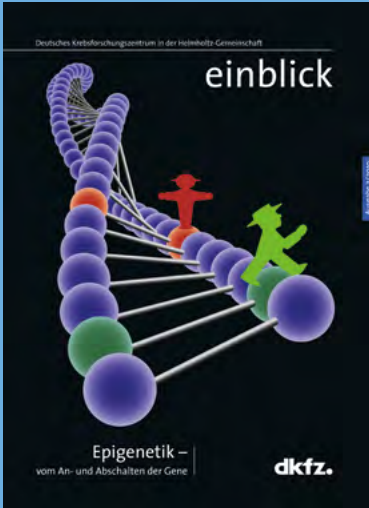
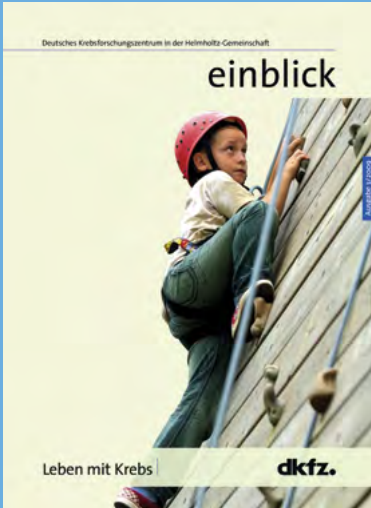
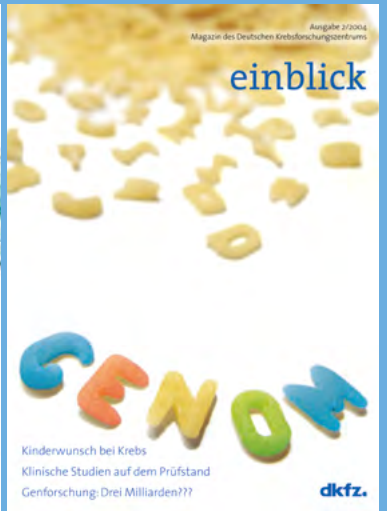
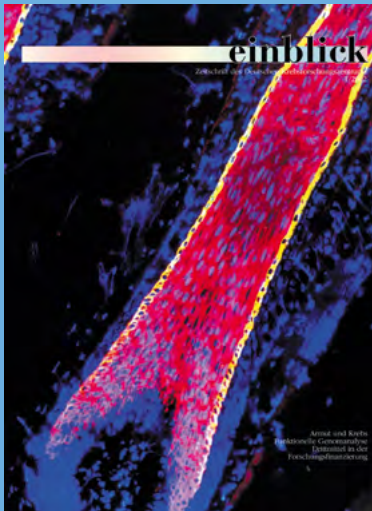
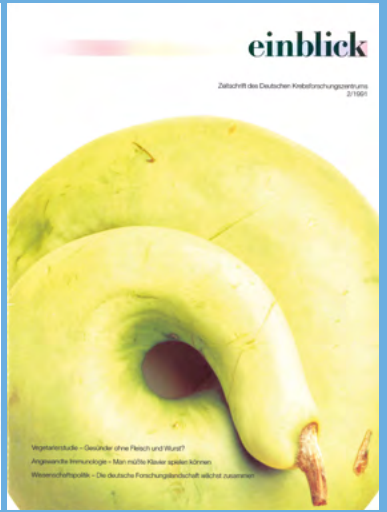
// Maren Schenk

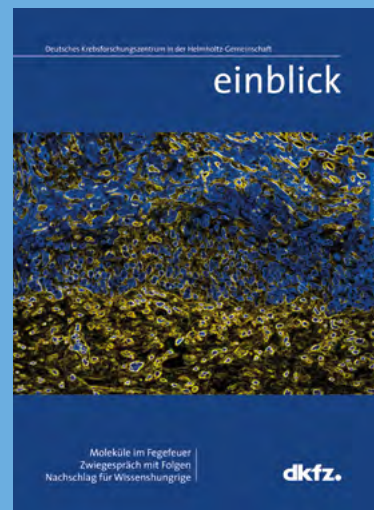
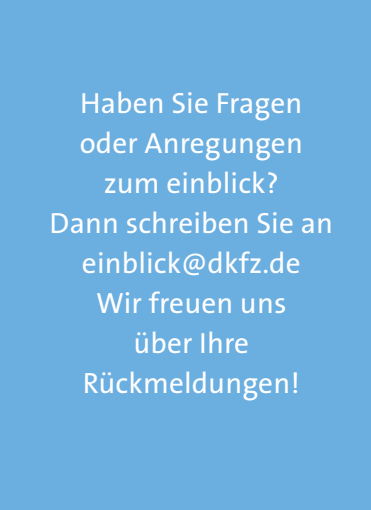
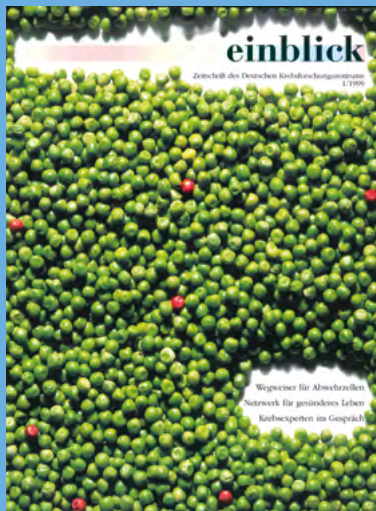
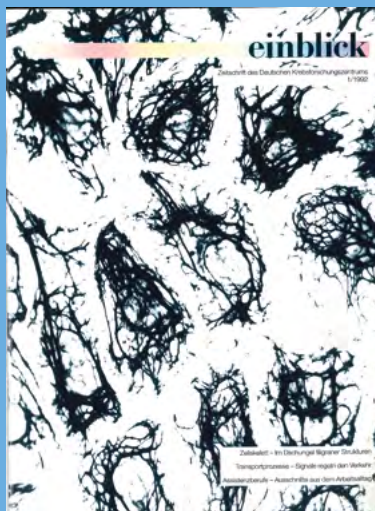
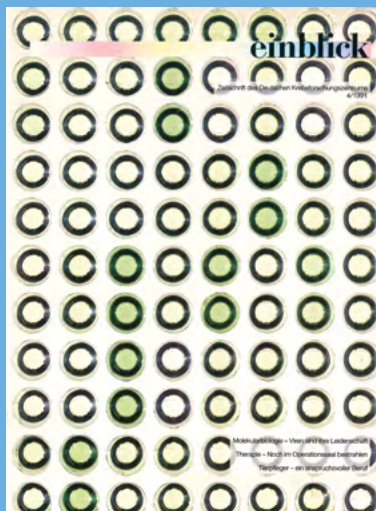
1 Wie viel atmet eine Maus, was isst und trinkt sie und wie viel bewegt sie sich? Mithilfe der „Kalorimetrischen Messstation“ können die Forscher den Stoffwechsel der Tiere im Detail beobachten.

2 Mathias Heikenwälder und sein Team.



2





30 JAHRE EINBLICK 1 JAHR EINBLICK-APP

Haben Sie Fragen
oder Anregungen
zum einblick?
Dann schreiben Sie an
einblick@dkfz.de
Wir freuen uns
über Ihre
Rückmeldungen!

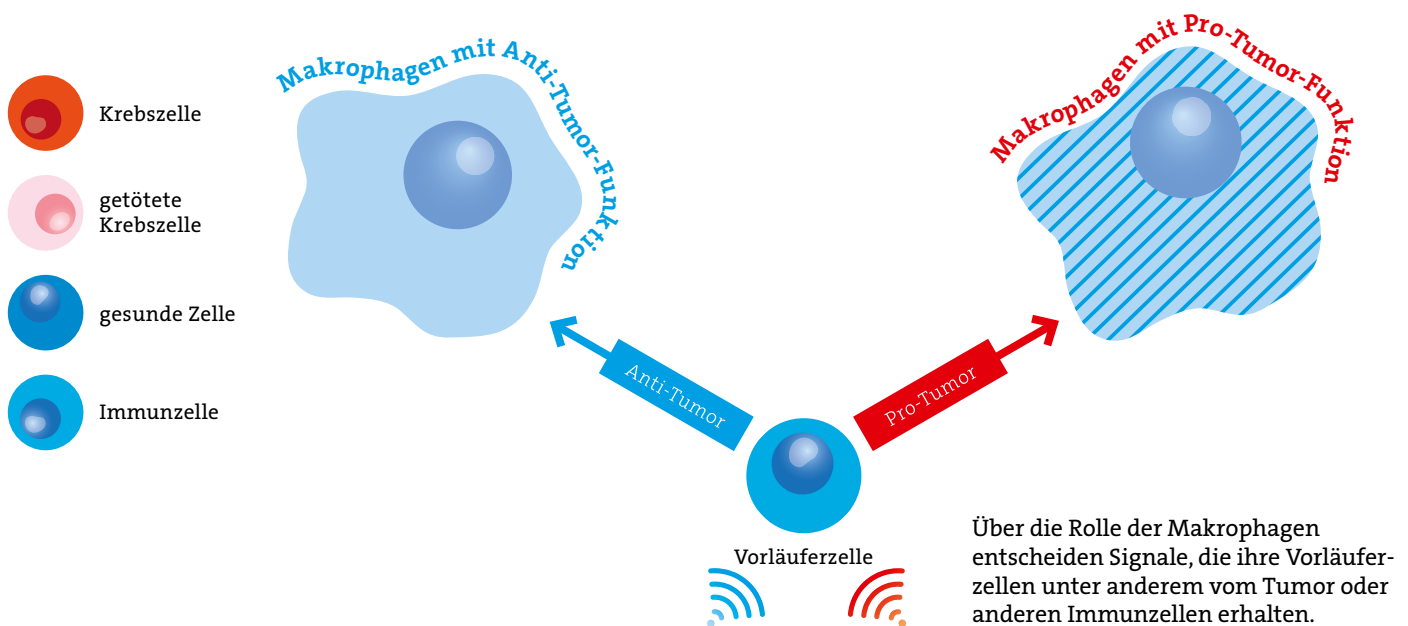
Umprogrammierte Fresszellen:

Wie Makrophagen zum Helfer des Tumors werden

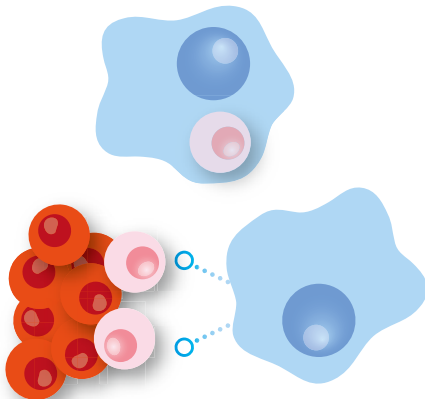
Makrophagen sind Zellen des angeborenen Immunsystems und ein wichtiger Bestandteil der Entzündungsreaktion. Sie erkennen Krankheitserreger und schadhafte körpereigene Zellen, nehmen diese auf und verdauen sie. Neben ihrer Aufgabe als „Fresszellen“ spielen Makrophagen auch eine wichtige Rolle bei der Koordinierung der Immunantwort. Sie können diese auf vielfältige Weise beeinflussen und sowohl verstärken als auch bremsen. Makrophagen entwickeln sich erst am Einsatzort aus ihren noch nicht differenzierten Vorläufern. Welche Rolle sie im betroffenen Gewebe übernehmen, hängt von den Signalen ab, die sie dort erhalten. Krebszellen versuchen das für sich zu nutzen, indem sie die Makrophagen durch entsprechende Signale so manipulieren, dass diese zu ihren unfreiwilligen Helfern werden.

14

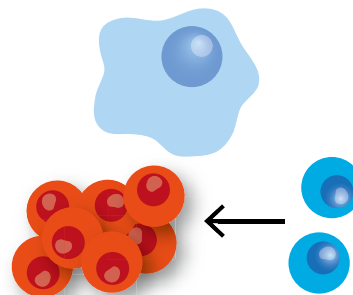
FORSCHUNG



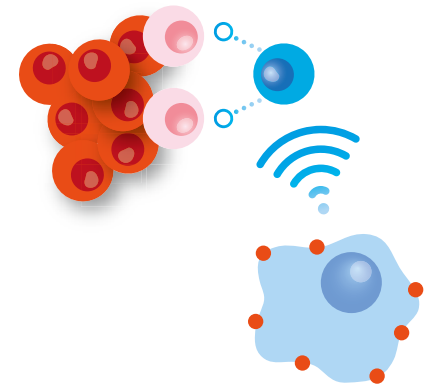
Anti-Tumor



Erkennen und beseitigen entartete Zellen, indem sie diese „fressen“ oder durch spezielle Moleküle umbringen

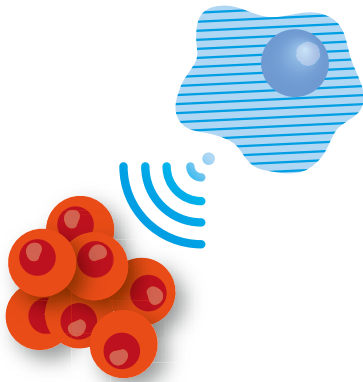


Rufen weitere Immunzellen zur Hilfe und koordinieren die Immunantwort gegen den Tumor

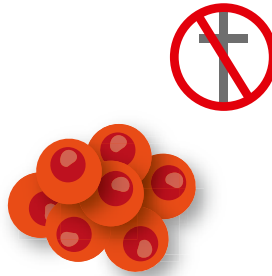


Präsentieren Moleküle der verdauten Krebszellen und aktivieren damit die erworbene Immunantwort gegen den Tumor

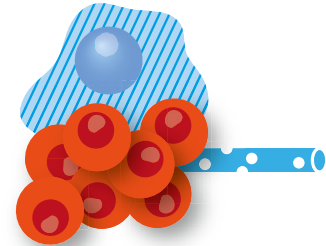
Pro-Tumor



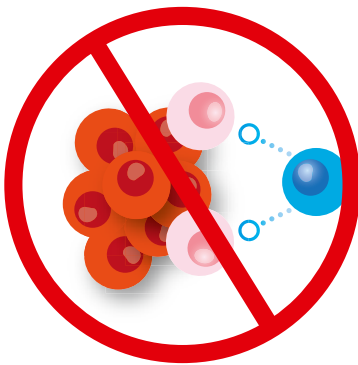
Senden Signale aus, die Wachstum und Zellteilung der Krebszellen anregen



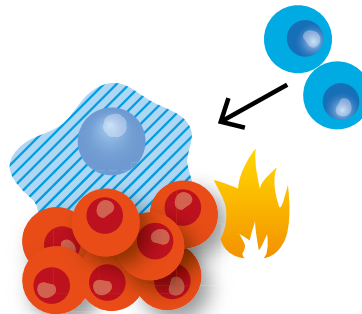
Verhindern den programmierten Zelltod der Krebszellen



Bewirken, dass Blutgefäße in den Tumor wachsen und ihn mit Sauerstoff versorgen



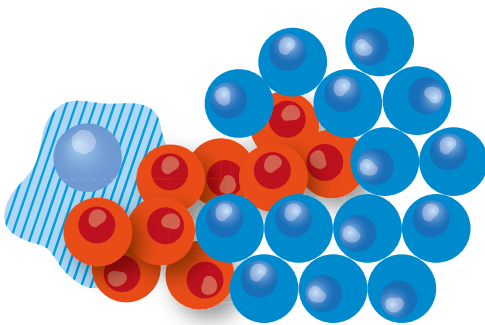
Unterdrücken die erworbene Immunantwort gegen den Tumor



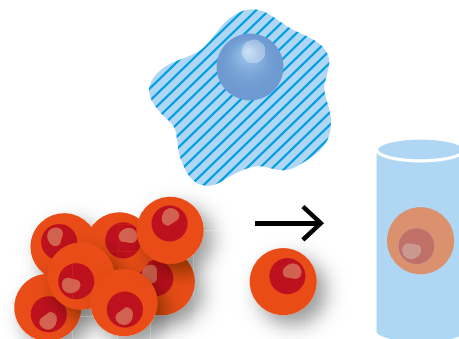
Locken weitere Immunzellen an und erhalten die tumorfördernde Entzündung aufrecht



Begünstigen zusätzliche Veränderungen im Erbgut der Krebszellen, wodurch diese unter Umständen noch widerstandsfähiger werden



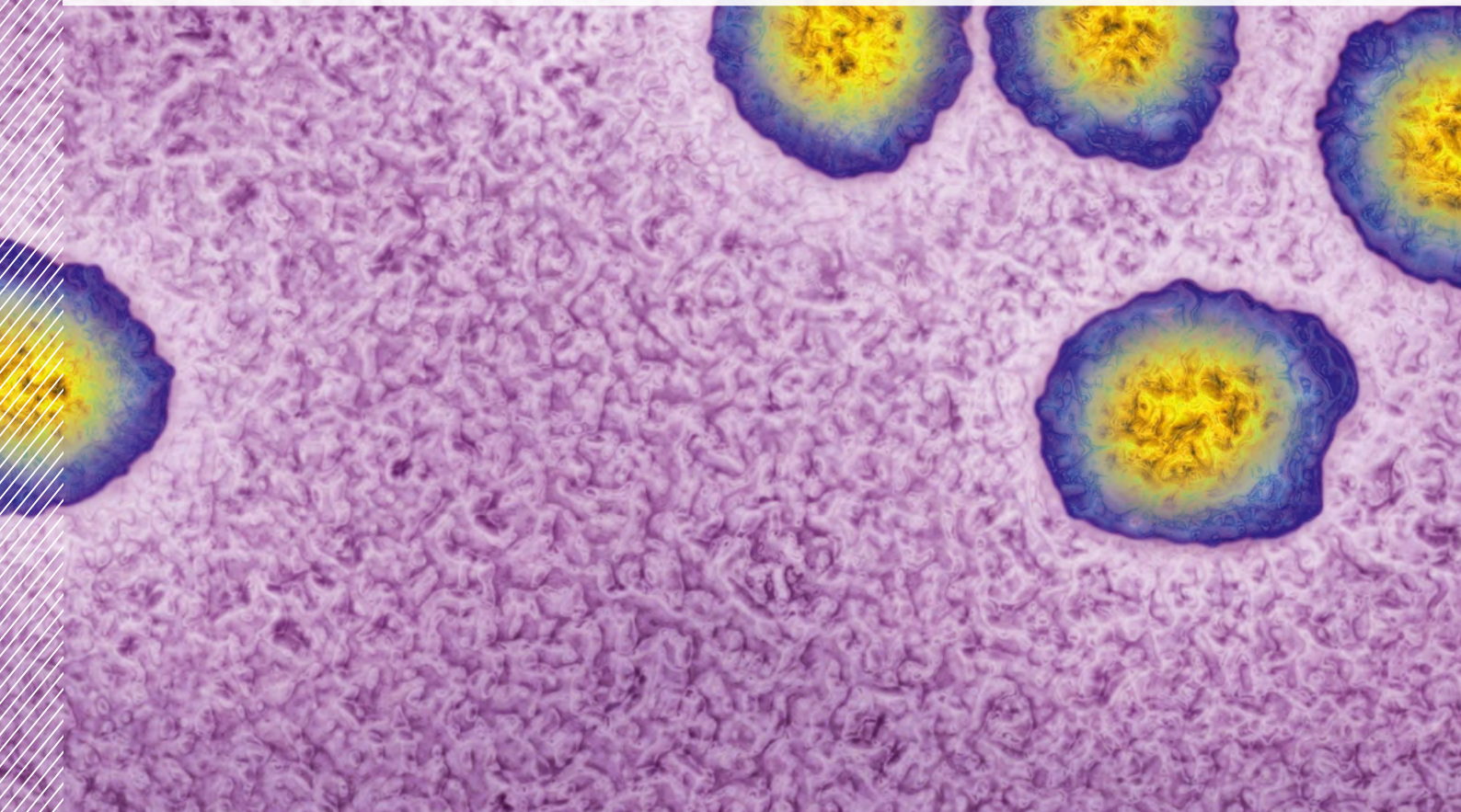
Fördern bösartiges Wachstum des Tumors, der dann in gesundes Gewebe eindringen und dieses zerstören kann

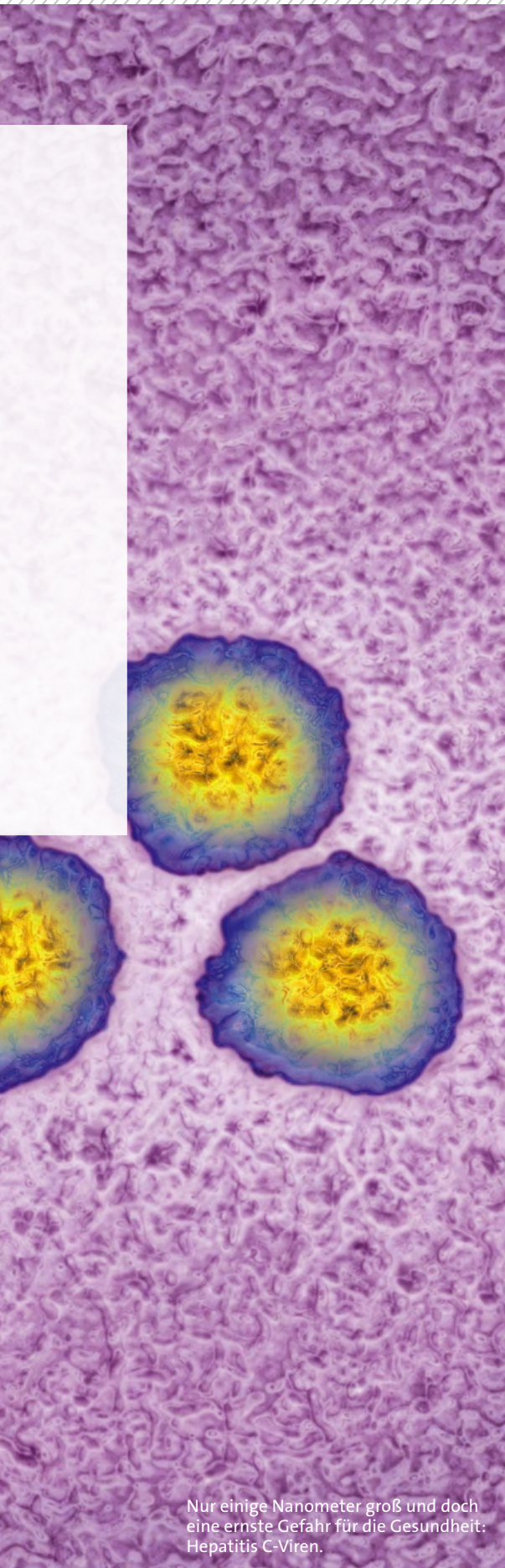


Dirigieren Krebszellen zu Blutgefäßen, sodass sich die Zellen im Körper verbreiten und Metastasen bilden können

Chronische Infektionen mit dem Hepatitis C-Virus können zu Leberzirrhose und Leberkrebs führen. Seit einigen Jahren stehen hochwirksame, zielgerichtete Medikamente gegen den Krankheitserreger zur Verfügung. Ihre Entwicklung wurde möglich, nachdem es Ralf Bartenschlager und seinem Team erstmals gelungen war, das Virus im Labor zu vermehren.

SCHWER ZU FASSEN – UND DOCH ERWISCHT





Nur einige Nanometer groß und doch eine ernste Gefahr für die Gesundheit: Hepatitis C-Viren.

→ **Ihr Thema sind die Viren. Was fasziniert Sie daran?**

Bartenschlager: Das Interessante an Viren ist, dass sie in der Lage sind, mit einem sehr geringen Anteil an eigenen Genen eine Zelle so umzuprogrammieren, dass diese geradezu gezwungen wird, neue Viren zu produzieren. Entweder stirbt die Zelle dann, oder – wie im Falle von vielen chronischen Infektionen – sie wird zwar verändert, geht aber nicht zugrunde, sondern produziert dauerhaft über Jahre und Jahrzehnte neue Viren.

Warum ist es so schwierig, Hepatitis C-Viren im Labor zu züchten?

Dafür gibt es verschiedene Gründe. Der wichtigste ist wohl, dass die Zelllinien, mit denen man im Labor arbeitet – häufig sind das Tumorzellen – bestimmte Faktoren verloren haben, die diese Viren für ihre Vermehrung brauchen.

Wie ist Ihnen schließlich gelungen, das Hepatitis C-Virus auch im Labor zu vermehren?

Der Trick war, ein System zu entwickeln, mit dem man sehr seltene Vermehrungsereignisse unter vielen, vielen Millionen von Zellen nachweisen kann. Wir haben in das Virus ein Resistenz-Gen eingebaut, sodass eine Zelle, die die Virusvermehrung unterstützt, resistent gegen ein Zellgift wird. Wenn man dieses Zellgift verabreicht, kann man aus Abermillionen von Zellen diejenigen herausfinden, in denen sich dieses Virus vermehrt.

Im Menschen vermehrt sich das Virus sehr erfolgreich, es nistet sich häufig chronisch ein. Warum gelingt es dem menschlichen Immunsystem nicht, das Virus wieder loszuwerden?

Es gibt Hinweise darauf, dass das Virus aktiv die Immunantwort gegen sich selbst unterdrückt. Zudem ist das Virus hochvariabel, sodass ständig neue Varianten entstehen, die von den

gebildeten Antikörpern nicht erkannt werden. Darüber hinaus hat das Hepatitis C-Virus die Eigenschaft, sich in hohem Maße mit Lipiden, also mit Fetten, zu assoziieren, was die Zugänglichkeit für Antikörper erheblich erschwert. Zudem hat das Virus einen Weg gefunden, die Immunzellen abzuschalten, die dafür zuständig sind, infizierte Zellen abzutöten.

Die schlimmste Folge einer chronischen Hepatitis C-Virusinfektion ist Leberkrebs. Wie kommt es dazu?

Die Entstehung von Leberkrebs bei der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion ist wenig verstanden, was daran liegt, dass wir keine Untersuchungssysteme haben. Ich kann eine komplexe Erkrankung wie Krebs nicht untersuchen, wenn ich eine Zelllinie, die von Krebszellen abstammt, mit dem Virus infiziere und dann schauen möchte, was passiert. Man braucht einen kompletten Organismus, aber das

„Die Infektion mit dem Hepatitis C-Virus per se ist kein Krebsereignis. Ob sich ein Tumor entwickelt und wie lange das dauert, hängt entscheidend von weiteren Faktoren ab.“

Virus lässt sich bisher nicht in Laborieren, etwa Mäusen oder Ratten, vermehren, sodass wir über die Krebsentstehung bisher wenig wissen.

Was ist bislang bekannt?

Der Hauptauslöser ist vermutlich eine chronische Entzündung. Man weiß: Patienten mit ei-

ner chronischen Hepatitis C-Virusinfektion haben eine über Jahre oder Jahrzehnte anhaltende Leberentzündung. Diese chronische Entzündung erhöht deutlich das Risiko für fortschreitende Leberschäden. Interessanterweise gehen die Leberzellen nicht am Virus selbst kaputt, sondern werden durch die Immunantwort abgetötet. Das hat den Vorteil: Wenn die Zelle zerstört ist, macht

sie auch keine neuen Viren mehr. Der Nachteil ist, dass das Gewebe darunter leidet, wenn besonders viele Zellen zerstört werden. Der Körper reagiert darauf durch die Einlagerung von Bindegewebe. Die Leber vernarbt über die Zeit, sie schrumpft und verliert ihre Eigenschaft zu entgiften. Man spricht dann von der Leberzirrhose, und Zirrhotiker haben ein sehr hohes Risiko für einen Lebertumor. Daneben gibt es aber auch zunehmende Erkenntnisse, dass das Virus selbst direkt in bestimmte zelluläre Prozesse, wie beispielsweise die Kontrolle der Zellteilung, eingreift. Das könnte die Entstehung von Leberkrebs beschleunigen. Man muss aber ganz klar sagen: Die Infektion mit dem Hepatitis C-Virus per se ist kein Krebsereignis. Ob sich ein Tumor entwickelt und wie lange das dauert, hängt entscheidend von weiteren Faktoren ab. Die beiden wichtigsten zusätzlichen Risikofaktoren sind Alkoholkonsum und starkes Übergewicht.

Die neuen Medikamente gegen Hepatitis C-Virusinfektionen befreien mehr als 95 Prozent der Patienten von den Viren. Die Kosten einer Therapie können sich jedoch auf etwa 50.000 Euro belaufen. Halten Sie diesen hohen Preis für gerechtfertigt?

Das ist eine sehr politische Diskussion. Es gibt Länder, in denen die Therapie deutlich billiger ist. In Ägypten, wo ungefähr 15 Prozent der Bevölkerung Virusträger sind, kostet eine Therapie 90 Dollar. Auch in Italien und Schweden liegt der Preis deutlich niedriger als bei uns. Ich denke, man kann und sollte durchaus auch hier die Preise entsprechend reduzieren, um die Therapie auf breiter Basis für alle Virusträger zur Verfügung zu stellen. Man darf davon ausgehen, dass die Preise mit zunehmender Konkurrenz auf dem Markt weiter fallen. In der Tat liegen die Kosten bei einigen vor kurzem zugelassenen Medikamenten bei 35.000 Euro pro Behandlung.

Weiß man, wie die Medikamente wirken?

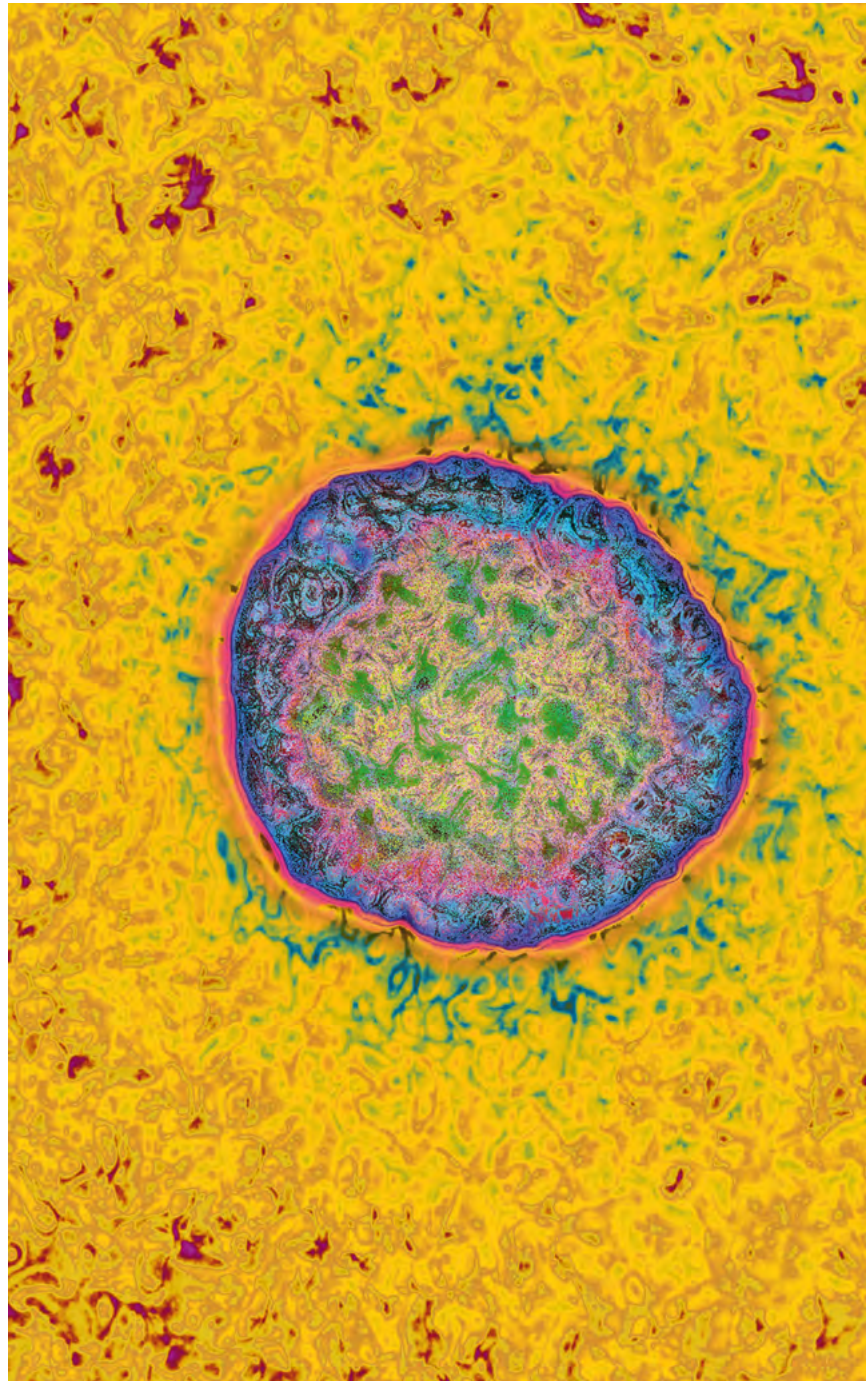
Ja. Das Virus benötigt mehrere Enzyme, zwei davon sind die Angriffsziele. Das eine ist eine Protease. Es hat die Aufgabe, durch proteolytische Spaltung die reifen und funktionalen Proteine des Virus herzustellen. Wenn man die-

Hepatitis C-Virus:
Mit nur wenigen eigenen Genen bringt es eine infizierte Zelle unter seine Kontrolle.

ses Enzym lahmlegt, kommt die Virusvermehrung zum Erliegen. Die zweite Medikamentengruppe greift an der viralen Polymerase an. Ohne dieses Enzym kann das Virus sein Erbgut nicht mehr vervielfältigen. Zudem hat man durch intensive Suchtests mit unserem Zellkultursystem unter Millionen von Substanzen eine weitere Klasse von hochpotenten, antiviralen Wirkstoffen gefunden. Als Angriffsziel hat sich ein viraler Faktor namens NS5A herausgestellt. Das ist ein virales Protein ohne enzymatische Aktivität, das eine sehr eigentümliche Struktur hat und verschiedene Aufgaben bei der Vermehrung des Hepatitis C-Virus ausübt. Das Besondere ist: Die Inhibitoren von NS5A sind die mit Abstand potentesten antiviralen Medikamente, was dazu geführt hat, dass sie mittlerweile Bestandteil von nahezu jeder Kombinationstherapie sind, die man Patienten mit einer Hepatitis C-Virusinfektion gibt.

Wie gelingt es, eine chronische Infektion in nur acht bis zwölf Wochen Therapie zu eliminieren?

Das Virus hat offensichtlich keine Möglichkeit, sich irgendwo im Körper zu verstecken, sondern muss sich dauerhaft vermehren. Das Fehlen von solchen Virusreservoirs führt dazu, dass die Viren verschwinden, wenn ich ihre Vermehrung blockiere. Das ist also ganz anders als etwa bei HIV, wo sich das Virus fest in das Erbgut der infizierten Zelle integriert und damit nicht mehr entfernt werden kann. Zudem sind die Hepatitis C-Viruspartikel extrem kurzlebig; sie haben eine Lebensdauer von nur 45 Minuten. Hochgerechnet bedeutet das, dass ein Patient pro Tag ungefähr 10^{12} , also eine Billion Viren produziert und auch eliminiert. Wenn man diese



hohe Dynamik mit effizienten Wirkstoffen blockiert, kommt es zu einem sehr schnellen Abfall der Virusmenge im Blut. Innerhalb von 24 Stunden nimmt diese ungefähr um den Faktor 1.000 ab. Wenn das Virus sich langsamer vermehren würde und stabiler wäre, müsste man auch länger therapieren.

Wer infiziert sich mit HCV?

HCV wird mit allem übertragen, was in irgendeiner Form mit Blut zu tun hat. Bluttransfusionen waren

in den 1970er- und 80er-Jahren sicherlich der Hauptübertragungsweg. Heutzutage sind vor allem Personen betroffen, die intravenös Drogen konsumieren. Die sexuelle Übertragung spielt im Gegensatz zum Hepatitis B-Virus eine sehr geringe Rolle.

Impfstoffe messen soll. Es gibt ja kein Tiersystem, das wir mit dem Virus infizieren können, um den Impferfolg zu messen. Hinzu kommen ökonomische Fragen. Ich denke, auf industrieller Seite ist das Interesse sehr gering, Energie in die Entwicklung eines Impfstoffes zu investieren. Die Therapie funktioniert ja sehr gut.

Wird es eine Impfung gegen Hepatitis C geben?

Da sind die Meinungen geteilt. Das eine Lager sagt: Wir brauchen das nicht, weil man alle Patienten mit der Therapie heilen kann. Dann stellt sich aber die Frage: Wie

Das hört sich fast so an, als sei das Hepatitis C-Virus aus ökonomischen Gründen durch. Gibt es noch genug, was Sie an dem Virus interessiert?

Ja, unbedingt. Neben Fragen aus dem Bereich der Grundlagenforschung sind es vor allem Fragen zum Versagen der Immunantwort bei der Hepatitis C-Virusinfektion. Da kommen uns die neuen Therapien sehr entgegen. Beispielsweise können wir nun im Patienten nachforschen, wie das Virus die Immunantwort unterdrückt, denn diese Immunschwäche im Patienten geht verloren, wenn das Virus mit den neuen Therapien eliminiert wird. Wir haben also jetzt die Möglichkeit, die Wiederherstellung einer Immunantwort unter der Therapie zu verfolgen. Aus dieser Sicht ist jetzt genau der falsche Zeitpunkt, mit der Hepatitis C-Virus-Forschung aufzuhören. Wissenschaftlich ist das Thema sicher noch lange nicht durch.



Für ihre Arbeiten zum Hepatitis C-Virus ausgezeichnet: Ralf Bartenschlager (Mitte) erhielt im vergangenen Jahr gemeinsam mit Charles M. Rice (links) und Michael J. Sofia den renommierten Lasker~deBakey Award für klinisch-medizinische Forschung.

sieht es mit der Verfügbarkeit aus? Wie bringe ich die Therapie an die Patienten? Dafür braucht es eine entsprechende Infrastruktur. Und wie kann ich das Virus aus Hochrisikogruppen eliminieren? Denn eine ausgeheilte Infektion ist kein Schutz vor einer erneuten Infektion. Wenn man alle Infizierten auf diesem Planeten therapieren könnte, würde ich sagen: Ja, damit müsste eigentlich eine Ausrottung gelingen. Das ist aber unrealistisch. Deswegen ist auch eine Impfstoffentwicklung nicht zu vernachlässigen.

Warum ist es so schwierig, einen Impfstoff zu entwickeln?

Zum einen hat das Virus mehrere Strategien, der Immunantwort zu entkommen. Man braucht also einen Impfstoff, der all diese Fluchtstrategien ins Kalkül zieht. Zum anderen gibt es das Problem, wie man eigentlich den

Das Interview führte // Stefanie Seltmann



ZUR PERSON

Ralf Bartenschlager, 59, begann seine Forschung am Hepatitis C-Virus bereits als Postdoktorand bei Hoffmann-La Roche in Basel und setzte diese anschließend an der Universität Mainz fort. 2002 erhielt er eine Chica und Heinz Schaller Stiftungsprofessur für Molekulare Virologie an der Universität Heidelberg. Im Universitätsklinikum ist er seitdem Direktor der Abteilung für Molekulare Virologie am Zentrum für Infektiologie. Seit 2014 leitet er parallel die Abteilung „Virus-assoziierte Karzinogenese“ am DKFZ und ist Sprecher des dortigen Forschungsschwerpunktes „Infektion, Entzündung und Krebs“. Für seine Forschung erhielt er zahlreiche Auszeichnungen, darunter 2016 der Lasker~deBakey Award und in diesem Jahr der Hector Wissenschaftspreis.

SPEISERÖHRE

Es gibt zwei Hauptformen von Speiseröhrenkrebs: Plattenepithel- und Adenokarzinom. Während für das Plattenepithelkarzinom Alkohol- und Tabakkonsum als größte Risikofaktoren gelten, entstehen Adenokarzinome häufig als Folge von chronischem Sodbrennen. Der anhaltende Rückfluss von Magensäure in die Speiseröhre führt dazu, dass sich die Schleimhautzellen am Übergang zum Magen entzünden und verändern. In der Folge kann eine Krebsvorstufe, der sogenannte Barrett-Ösophagus, entstehen.

LEBER

Chronische Entzündungen sind ein wichtiger Risikofaktor für Leberkrebs. Zu den möglichen Ursachen zählen neben langjährigem Alkoholmissbrauch auch übermäßiger Konsum von Fett und Zucker, mit Schimmelpilzgiften belastete Lebensmittel sowie chronische Virusinfektionen mit Hepatitis B oder C. Anhaltende Leberentzündungen können zu schweren Gewebeschäden führen und zudem den Stoffwechsel der Leberzellen aus dem Gleichgewicht bringen. Diese Prozesse bilden schließlich die Grundlage dafür, dass Leberzellen entarten.

DARM

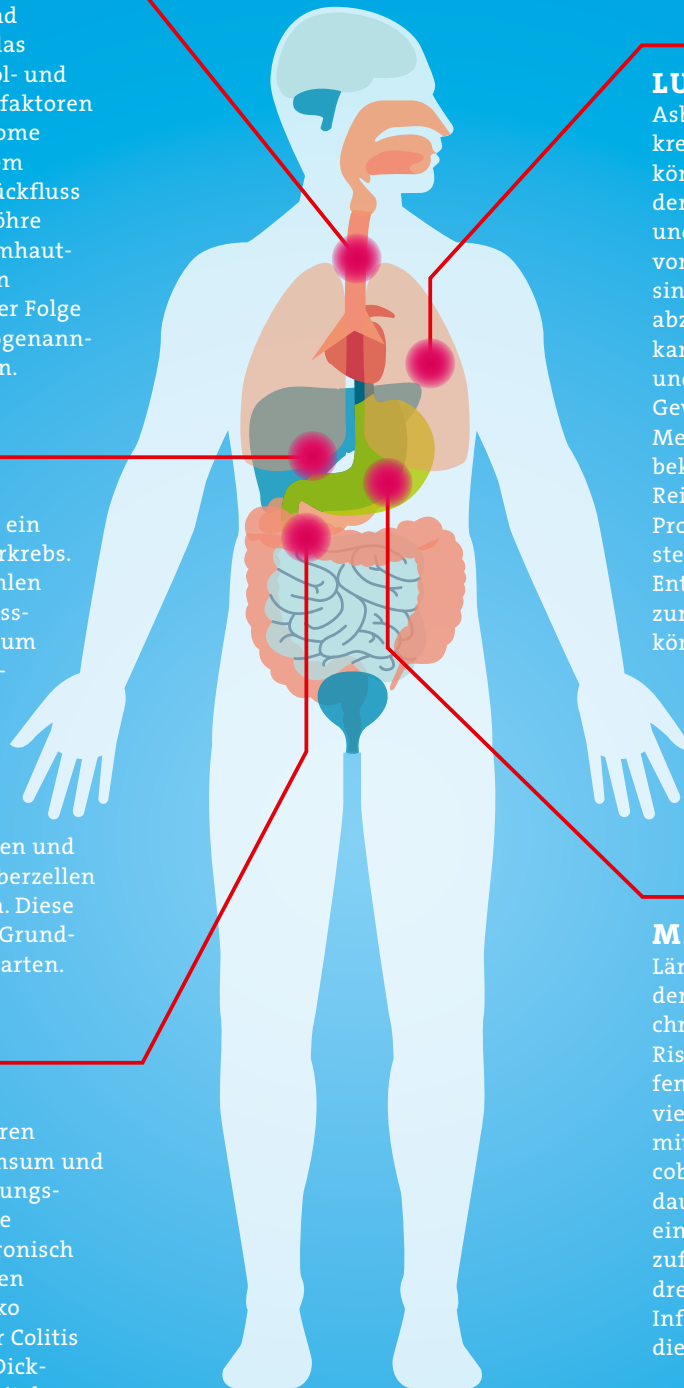
Zu den wichtigsten Risikofaktoren für Darmkrebs zählen Tabakkonsum und Übergewicht, aber auch Bewegungsmangel, Ernährung und erbliche Faktoren spielen eine Rolle. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen können ebenfalls das Krebsrisiko steigern. Dies gilt besonders für Colitis ulcerosa, eine Erkrankung des Dickdarms. Das Krebsrisiko steigt mit dem Ausmaß und der Dauer der chronischen Entzündung. Colitis ulcerosa ist zwar nicht dauerhaft heilbar, kann aber durch eine entsprechende Behandlung gelindert werden. Auch Patienten mit Morbus Crohn haben möglicherweise ein höheres Risiko für Dickdarmkrebs.

LUNGE

Asbest erhöht das Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken. Eingeatmet können Asbestfasern bei entsprechender Größe tief in die Lunge gelangen und sogar in das angrenzende Gewebe vordringen. Die betroffenen Organe sind nicht in der Lage, die Fasern abzubauen oder auszuscheiden. Es kann zu chronischen Entzündungen und langfristig zur Vernarbung des Gewebes kommen. Auch wenn die Mechanismen nicht in allen Details bekannt sind, setzt der anhaltende Reiz vermutlich immunologische Prozesse in Gang, die das Krebsrisiko steigern. Auch Tabakrauch ruft Entzündungsreaktionen hervor, die zur Entstehung von Krebs beitragen können.

MAGEN

Länger andauernde Entzündungen der Magenschleimhaut, wie eine chronische Gastritis, erhöhen das Risiko für Magenkrebs. Hervorgerufen werden solche Entzündungen in vielen Fällen durch eine Infektion mit dem Magenbakterium *Helicobacter pylori*. Dieses nistet sich dauerhaft in der Magenschleimhaut ein und schädigt sie. Schätzungen zufolge ist weltweit bei zwei von drei Patienten mit Magenkrebs eine Infektion mit *Helicobacter pylori* die Ursache der Erkrankung.



CHRONISCHE ENTZÜNDUNGEN

tragen vermutlich bei vielen Tumorarten zur Krebsentstehung bei. In einigen Fällen ist der Zusammenhang bereits belegt.

NICOLA WERNERS VERMÄCHTNIS

Als Nicola Werner, Hausfrau, Mutter von zwei Töchtern, unheilbar an Krebs erkrankt, entscheidet sie, endlich das zu sein, was sie sein wollte: eine Künstlerin. Ihre Bilder sagen: „Tanz zu der Musik, die in dir spielt!“

Nicola Werner in ihrem Pariser Atelier.
Wenige Monate nach ihrem Tod stellte
das DKFZ die Bilder der Künstlerin aus.



Heute kann Moritz Werner gar nicht mehr sagen, bei welcher der vielen Untersuchungen es passierte. Aber er sieht seine Frau noch genau vor sich, abgemagert, ihr Körper von der Chemo gezeichnet. Es muss einer der Termine für die Immuntherapie gewesen sein, als sie plötzlich im Gespräch mit dem Arzt sagte: „Ich bin Künstlerin.“ Ihre Stimme klang dabei klar und entschlossen. In Moritz wurde es für einen Moment ganz still, so überwältigt war er. Ein paar Sekunden lang war der Scheißkrebs egal, egal, dass er sie vielleicht bald an ihn verlieren würde. Denn diesen Satz von ihr zu hören, darauf hatte er 29 Jahre gewartet. Nicola war nun endlich bereit, sich den Traum ihres Lebens zu erfüllen – auch wenn dafür fast keine Zeit mehr blieb.

Im 11. Mai 2015 wurde bei Nicola Werner ein Vaginalkarzinom im fortgeschrittenen Stadium festgestellt. Schon 2008 war sie an einer Vorstufe von Krebs erkrankt, ausgelöst durch humane Papillomviren (HPV). Es folgten Jahre der Behandlung mit Lasertherapie, irgendwann mussten ihre Eierstöcke und ihre Gebärmutter entfernt werden. 2013 wurde sie, ohne Aufforderung sich weiter engmaschig kontrollieren zu lassen, als geheilt entlassen. Sie war so erleichtert, endlich war sie gesund! Klar ist heute: Sie hätte weiter zu den jährlichen Untersuchungen gehen müssen, aber 2014 ließ sie den Termin aus und erfuhr so zu spät, dass der Krebs wieder in ihr wucherte.

Nicola Werner hat ihr ganzes Leben davon geträumt, Kunst zu studieren. Auf einem Abendgymnasium holte sie ihr Abitur nach, machte erst mal eine Ausbildung zur technischen Zeichnerin. In dieser Zeit lernte sie Moritz kennen. Die beiden waren noch nicht lange zusammen, da wurde sie schwanger, arbeitete aber noch nach Solveigs Geburt eine Weile als technische Zeichnerin. Mit Moritz' Karriere ging es ziemlich schnell ziemlich steil nach oben, dreimal zog die Familie für seine Arbeit in Deutschland um. Im Jahr 2000 kam das Angebot in die USA, 2003 nach Paris zu gehen. Nicola sah ihre Aufgabe darin, ganz für ihren Mann und besonders für die beiden Töchter Solveig und Judith da zu sein. Sie sorgte dafür,

dass diese sich an den neuen Orten gut eingewöhnten, Freunde fanden und die Sprache lernten. „Sie hat mir den Rücken frei gehalten, aber sie war nie ‚nur‘ Hausfrau. Wir waren gleichberechtigt“, sagt er. Außerdem hat Nicola immer an ihrer Kunst gearbeitet. Über die Jahre füllte sich die Pariser Wohnung mit immer mehr Bildern. Und jeder, der sie sah, fragte sofort nach einer Ausstellung. Arbeitskollegen von Moritz wollten sogar Bilder kaufen. Aber Nicola war noch nicht so weit, mit ihrer Kunst nach außen zu gehen.

Kunst und Aufklärung verbinden

Nach der Diagnose Mitte 2015 ist Nicolas Zeit knapp. Sie macht zwei Chemotherapien, aber die Metastasen wachsen weiter. Nicola und Moritz versuchen, den Kopf nicht zu verlieren und trotzdem nach vorn zu schauen. „Für mich war klar, dass ich in der Zeit der Krankheit für meine Frau da sein wollte“, sagt Moritz Werner. Jetzt gibt er ihr die Wochenenden und Nächte zurück, die sie wegen seiner Arbeit und Dienstreisen auf ihn verzichten musste. Der Kampf gegen den Krebs wird ihr gemeinsames Projekt. Sie bemühen sich um die besten Ärzte, fliegen für eine spezielle, zielgerichtete Krebstherapie extra nach Heidelberg zum Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen – ohne Erfolg. Nicolas letzte Hoffnung ist jetzt eine neue Immuntherapie, die in einer Klinik in Paris anläuft und an der sie gerade noch teilnehmen darf.

„In dieser Zeit muss ihr klar geworden sein: ‚Wenn ich mich jetzt nicht gegen meine Ängste durchsetze, wird es

Es muss einer der Termine für die Immuntherapie gewesen sein, als sie plötzlich im Gespräch mit dem Arzt sagte: „Ich bin Künstlerin.“

womöglich zu spät sein“, sagt Moritz Werner. Nicolas letzter Kampf beginnt. Als die Immuntherapie im Dezember 2015 losgeht, ist sie entschlossen: „Ich möchte meine Bilder zeigen“, verkündet sie. „Plötzlich hatte unsere Mutter so viel vor“, erinnert sich Judith Werner. Nicola spürt, wie ihre Kräfte immer mehr schwinden. Zu malen schafft sie einfach nicht mehr. Sie blickt sich in ihrer Wohnung um und versteht plötzlich: Es ist ja alles schon da. „Da kam ihr die Idee, die Kunst und ihre Krankheit zu verbinden“, erinnert sich Moritz Werner. Nicola will auch auf die tödliche Gefahr durch humane Papillomviren aufmerksam machen. Über ihre Bilder, mit selbstgeschriebenen Texten und ihrer eigenen Geschichte ruft sie dazu auf, sich impfen zu lassen und zur Vorsorge zu gehen. Auch wenn sie die Krankheit jetzt akzeptiert, möchte sie andere Frauen vor diesem Schicksal schützen. „Diese Viren sind für nahezu alle Fälle von Gebärmutterhalskrebs verantwortlich“, sagt Moritz Werner, „Frauen müssen besser darüber aufgeklärt werden.“ Nicola will auch zeigen, dass es nie zu spät ist, den eigenen Träumen zu folgen – selbst gegen innere Widerstände.

„Lebt euer Leben!“

Mitte Dezember geht es Nicola immer schlechter, ihre Leber verkraftet die Therapie nicht mehr. Damit wird klar: Es gibt keine Chance auf Heilung. Sie trifft eine schwere Entscheidung und lehnt alle weiteren Behandlungen ab. Nicola will ihr Leben endlich wieder selbst in die Hand nehmen. Auch wenn sie ihre Zeit dadurch verkürzt, beschließt sie, die letzten Monate auf keinen Fall in Abhängigkeit eines Medikaments und seiner schweren Nebenwirkungen zu verbringen. „Meine Mutter hatte keine Angst vor dem Tod“, sagt Solveig Werner. Nicola bezeichnet ihn als alten Freund des Lebens, den sie nun willkommen heißt. Nicola und Moritz wird klar, dass sie sich voneinander lösen müssen. Die wenigen Therapiegespräche während der Behandlung haben ihnen vielleicht geholfen, so gelassen zu sein. „Für mich heißt Liebe auch, einander loslassen zu können“, sagt er. Seine Töchter hoffen trotzdem bis zum Schluss, dass ihre Super-Mutter es irgendwie schafft. „Ich habe Heiligabend wirklich geglaubt, dass wir noch weitere Weihnachten miteinander verbringen würden“, erinnert sich Judith. Aber Nicola weiß, dass es so nicht kommen wird, und fängt an, mit den Töchtern über den Tod und ihre Zukunft zu sprechen.

Am Ende fehlt nur noch das Video, der letzte Teil der Ausstellung. Einen ganzen Tag lang verbringt die Künstlerin mit Stephan, der die Aufnahmen macht. „Lebt euer Leben!“, sagt Nicola in die Kamera; „lebt die Musik, die in euch gespielt wird!“ Ihre Augen strahlen. Eine Frau, die mit sich zufrieden ist, die alle Dunkelheit abgestreift hat. Bis heute weiß ihr Mann nicht, woher sie die Kraft für die Aufnahmen genommen hat. Nur zwei Wochen später, am 23. Februar 2016, stirbt Nicola Wer-

ner, 54 Jahre alt, Künstlerin, bei sich zu Hause, ihr Mann, ihre Töchter sind bei ihr. „Mit dem Video hat sie ihre Arbeit vollendet“, sagt Moritz, „jetzt ist es an mir, alles zusammenzufügen.“ Vier Monate nach Nicolas Tod findet die Ausstellung im Deutschen Krebsforschungszentrum statt. Die beiden Töchter nehmen mit, wie selbstbewusst ihre Mutter dem Tod entgegentrat. „Sie war bereit“, sagt Judith, „und das hat auch mir in dem Moment geholfen.“ Selbst wenn Nicola jetzt nicht mehr da ist, lebt in ihren Töchtern das Vertrauen in sich selbst weiter. Auch das war ihre Kunst.

// Miriam Böndel

Dieser Beitrag ist im Original im September 2016 im Magazin EMOTION erschienen.



Moritz Werner überreicht den Nicola Werner Preis 2016 an Alina Steinbach, die in der Nachwuchsgruppe von Angelika Riemer (rechts) promoviert hat. Ralf Bartenschlager (links) ist im DKFZ Sprecher des Forschungsschwerpunktes „Infektion, Entzündung und Krebs“.

Nicola Werner Preis

Im Gedenken an die Künstlerin fuhren Freunde und Verwandte im September 2016 einen Spenden-Radmarathon – die Nicola-Werner-Challenge – von Paris nach Cabourg in der Normandie. Der Erlös in Höhe von 4000 € floss in den neu geschaffenen Nicola Werner Preis. Eine Hälfte des Preisgeldes erhielt Alina Steinbach, die im Rahmen ihrer Doktorarbeit im DKFZ herausfand, wie sich HPV-positive Tumorzellen vor einem Angriff des Immunsystems schützen. Die zweite Hälfte des Preises würdigte eine HPV-Forschungsarbeit am Institute Gustave Roussy in Paris. Die diesjährige Nicola-Werner-Challenge wird am 9. September 2017 im Rahmen des Levallois-Cabourg-Radmarathons stattfinden. Weitere Informationen finden Sie unter www.lebediemusik.paris



Die Mission des Nanobot

Ein Computerspiel soll jungen Krebspatienten dabei helfen, ihre Therapie durchzuhalten.

Als dreiäugige kleine Monster kommen die Krebszellen zunächst vor allem zahlreich daher. Nach und nach klettern sie ihrem Ziel entgegen: ein Blutgefäß, über das sie sich im ganzen Körper verbreiten wollen. Jetzt gilt es, schnell zu handeln!

In „Re-Mission 2: Nanobot's Revenge“ muss ein kleiner Roboter eine wachsende Schar von Krebszellen in Schach halten. Per Fingertipp steuert der Spieler den Nanobot und feuert dann zum Beispiel die „Chemo-Blast 6MP“ ab, deren Geschosse die Widersacher verpuffen lassen. Aber Achtung: Später tauchen mutierte Zellen auf, die gegen die Chemowaffe resistent sind! Vielleicht doch besser bestrahlen? Schnell den „RadiationBeam“ nachladen. Und so spielt man sich in zwölf Levels durch verschiedene Organe und nutzt dabei unterschiedliche Waffen. Wer sie zum richtigen Zeitpunkt einsetzt, kann den virtuellen Krebs besiegen.

Hinter dem Spiel steht die gemeinnützige Stiftung HopeLab von Pam Omidyar, der Ehefrau des Gründers von ebay. HopeLab richtet sich mit dem Spiel vor allem an junge Krebspatienten und möchte ihnen helfen, bei ihrer Therapie am Ball zu bleiben. Sie sollen daran glauben, selbst etwas gegen ihre Erkrankung bewirken zu können. Das Spiel ist also kein makabrer Scherz, sondern soll eine echte Unterstützung sein. Spaß macht es besonders wegen des schnellen Tempos und der originellen Figurengestaltung.

// Hannah Fleckenstein

**Re-Mission 2:
Nanobot's Revenge**
HopeLab

Entwickler:
Nerdook Productions

als kostenlose App für iOS
und Android verfügbar



Was ist wirklich wichtig?

Paul Kalanithi schreibt in den Monaten vor seinem Tod ein Buch über das Leben.

Paul Kalanithi ist 35 Jahre alt und ein erfolgreicher Neurochirurg. Vor ihm liegt eine verheißungsvolle Karriere. Doch dann kommt alles ganz anders: Als er starke Rückenschmerzen bekommt und schnell an Gewicht verliert, ahnt er bereits, was mit ihm nicht stimmt. Die CT-Scans bringen schließlich Gewissheit: Er hat Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium. Ähnlich niederschmetternde Aufnahmen hat er bei seinen Patienten schon dutzende Male gesehen, doch nun ist er selbst der Patient: „Der Tod, der mir bei der Arbeit so vertraut gewesen war, besuchte mich jetzt persönlich.“ Er weiß, dass vor ihm belastende Therapien mit wenig Aussicht auf Erfolg liegen. Die Zukunft, die er sich ausgemalt hatte, löst sich vor ihm auf. Stattdessen rücken ganz andere Fragen in den Vordergrund. Eine der bedeutendsten: Soll er trotz der Krankheit noch Vater werden?

Paul Kalanithi beginnt in der letzten Phase seiner Therapie mit der Arbeit an diesem Buch. Er schreibt über Freundschaften, seine Liebe zur Literatur und warum er schließlich Arzt wurde. Und wie sich durch die Diagnose plötzlich alles änderte. Selbst wenn er schildert, wie Krankheit und Therapie ihm die Energie rauben, die verbleibende Zeit auszukosten, wird das Buch nicht dramatisch oder rührselig. Acht Monate nach der Geburt seiner Tochter stirbt Paul Kalanithi. Er hinterlässt ein großartiges und bewegendes Buch über das Leben – und darüber, was am Ende wirklich zählt.

// Isabel Porth

Bevor ich jetzt gehe

Was am Ende wirklich zählt –
Das Vermächtnis
eines jungen Arztes

Paul Kalanithi
(Übersetzung: Gaby Wurster)

KNAUS Verlag
208 Seiten
Preis: 19,99 €



→ Welche Hinweise gibt es, dass Aspirin Krebs vorbeugt?

„Unser täglich Aspirin gib uns heute“, lautete der Titel zu einem Beitrag im Schweizerischen Fernsehen, nachdem im Jahr 2015 eine unabhängige Expertengruppe in den USA die regelmäßige Einnahme von Aspirin empfahl – zumindest für einen Teil der Bevölkerung. 50- bis 59-Jährige, die ein erhöhtes Risiko für Herzleiden haben, jedoch nicht zu Blutungen neigen, könnten davon profitieren, täglich niedrig dosiert Aspirin einzunehmen. Sowohl Herz-Kreislauf-Erkrankungen als auch Darmkrebs ließen sich dadurch vermeiden, und der zu erwartende Nutzen sei größer als die Gefahren durch Blutungen, die das Medikament im Magen-Darm-Trakt oder auch im Gehirn auslösen kann. Grundlage der Empfehlung waren unter anderem Analysen US-amerikanischer Wissenschaftler aus dem Jahr 2014. Sie kamen zu dem Schluss, dass Menschen, die über einen Zeitraum von mehreren Jahren regelmäßig Aspirin einnahmen, seltener an Darmkrebs erkrankten. Britische Forscher hatten bereits im Jahr 2010 untersucht, welchen Einfluss die langfristige Einnahme von Aspirin auf die Zahl der Todesfälle durch Krebs hat: Sowohl bei Darmkrebs als auch bei Magenkrebs, Speiseröhrenkrebs und Lungenkrebs nahmen die Sterbezahlen deutlich ab. Da die Studien allerdings ursprünglich auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen und nicht auf Krebs zugeschnitten waren, stellen die Daten jeweils nur einen Nebenbefund dar.

Wie wirkt Aspirin?

Schmerzen, Fieber und Entzündungen – das sind die klassischen Anwendungsgebiete von Aspirin. Auch als „Blutverdüner“ kommt das Medikament, oder genauer gesagt der Wirkstoff Acetylsalicylsäure (ASS), aufgrund seiner gerinnungshemmenden Wirkung zum Einsatz. Dass das Medikament so-

wohl gegen Schmerzen hilft als auch die Blutgerinnung beeinflusst, ist auf die Rolle bestimm-

ter Gewebshormone zurückzuführen, die an all diesen Prozessen beteiligt sind: die Prostaglandine. Kommt es beispielsweise zu einer Verletzung, werden die Botenstoffe an der betroffenen Stelle ausgeschüttet. Sie sorgen dann nicht nur für ein Schmerzsignal, das auf die Verletzung aufmerksam macht, sondern helfen auch dabei, die Wundheilung einzuleiten. ASS greift unter anderem in diese Vorgänge ein, indem es zwei Enzyme hemmt, die an der Herstellung der Prostaglandine beteiligt sind: Cox-1 und Cox-2. Blockiert ASS ihre Arbeit, stehen weniger Prostaglandine zur Verfügung – als Folge lässt der Schmerz nach, und die Entzündungsreaktion wird unterdrückt.

Wie wirkt Aspirin gegen Krebs?

Die molekularen Mechanismen, wie Aspirin vor Krebs schützen kann, sind noch weitgehend unbekannt. Eine mögliche Erklärung liegt in der entzündungshemmenden Wirkung des Medikaments. Chronische Entzündungen fördern zumindest bei einigen Krebsarten das Wachstum der Tumoren und ihre Ausbreitung im Körper. So regen manche Entzündungsbotenstoffe die Krebszellen zur Teilung an oder verhindern ihren Zelltod. Indem ASS mit Cox-2 ein Enzym blockiert, das die Entzündungsreaktion unterstützt, könnte es das Wachstum des Tumors bremsen. Einige Wissenschaftler favorisieren jedoch eine andere Erklärung: Sie gehen davon aus, dass der Ein-

fluss des Wirkstoffs auf die Blutgerinnung und speziell auf die Blutplättchen entscheidend ist. Letztere heften sich an frei im Blut schwimmende Krebszellen und bedecken ihre Oberfläche. Das Immunsystem kann die Tumorzellen dann möglicherweise nicht mehr erkennen und folglich auch nicht bekämpfen. ASS erschwert es den Blutplättchen, sich an die Krebszellen zu heften, wodurch diese für die Immunzellen wieder sichtbar werden. Hinzu kommt, dass Krebszellen, die von Blutplättchen umgeben sind, vermutlich leichter durch die Wände der Blutgefäße treten und dadurch in fremdes Gewebe gelangen. ASS könnte somit auch verhindern, dass ein Tumor Metastasen bildet.

Wozu raten die Experten?

Viele Experten sehen den vorsorglichen Einsatz von Aspirin kritisch, denn einige wichtige Fragen sind noch unbeantwortet. Solange zum Beispiel der Wirkmechanismus unklar ist, können die Wissenschaftler kaum abschätzen, welchen Personen die dauerhafte Einnahme von Aspirin zu empfehlen ist und welchen nicht. Denn der Stoffwechsel ist von Mensch zu Mensch sehr unterschiedlich, und Medikamente wirken nicht bei jedem gleich. Schon die Analysen von 2014 hatten gezeigt, dass die persönlichen genetischen Voraussetzungen mit darüber entscheiden, ob Aspirin einer Krebserkrankung vorbeugen kann. Neue Studien müssten nicht nur die Frage klären, warum das so ist, sondern unter anderem auch, wie hoch im Einzelfall die tägliche Dosis sein sollte. Einig sind sich die Experten jedenfalls darin, dass man mit Blick auf die Nebenwirkungen nicht auf eigene Faust täglich zur Tablette greifen sollte.

// Frank Bernard

ASPIRIN GEGEN KREBS?



Entzündungen erhöhen das Risiko für bestimmte Krebsarten. Da liegt die Idee nahe, entzündungshemmende Medikamente wie Aspirin in der Krebsvorsorge einzusetzen. Experten raten aber zur Vorsicht.

DIE ZWEI GESICHTER



Wenn Entzündungen chronisch werden, zeigen sie ihre dunkle Seite. Ausgerechnet Tumorzellen profitieren davon: Sie fühlen sich in einer entzündeten Umgebung meist besonders wohl.

DER ENTZÜNDUNG



Im Kino sind die Rollen meist klar verteilt: auf der einen Seite der strahlende Held, ihm gegenüber der durch und durch böse Widersacher. In der Realität ist die Sache oft komplizierter, die Grenzen zwischen Gut und Böse verschwimmen. Das ist im menschlichen Körper nicht anders: So stellt sich das Immunsystem in der Regel sehr erfolgreich in den Dienst des Guten und wehrt Eindringlinge in einer koordinierten Aktion – einer akuten Entzündung – ab. Treten die Abwehrzellen jedoch zur falschen Zeit oder am falschen Ort in Aktion, kann dies schwerwiegende Folgen haben. Wenn das Immunsystem seine Truppen nicht mehr unter Kontrolle bringen kann und eine Entzündung chronisch wird, ist die Gesundheit in Gefahr.

„Der Körper produziert sowohl bei akuten als auch bei chronischen Entzündungen genau die gleichen Entzündungsfaktoren“, erläutert Viktor Umansky, Wissenschaftler am DKFZ und an der Universitätsmedizin Mannheim. „Die Faktoren

locken T-Zellen an. Werden diese durch andere Zellen des Immunsystems aktiviert, beseitigen sie schließlich die Ursache der Entzündung, zum Beispiel Bakterien“, so Umansky. Anders sieht es aus, wenn dieser Gefechtszustand im Körper über einen längeren Zeitraum anhält: Experten vermuten, dass chronische Entzündungen bei vie-

len Krebspatienten maßgeblich daran beteiligt sind, dass Tumoren entstehen und sich ausbreiten.

Nährboden für den Tumor

Am DKFZ versuchen Umansky und seine Kollegen, mehr über die zugrundeliegenden Mechanismen herauszufinden. Christoffer Gebhardt, Arbeitsgruppenleiter am DKFZ und Oberarzt am Universitätsklinikum Mannheim, und sein Mentor Peter Angel, Abteilungsleiter am DKFZ, stießen bei ihren Arbeiten zu Hautkrebs vor einigen Jahren auf ein Protein namens RAGE (Receptor of Advanced Glycation Endproducts). Dieses Molekül befindet sich auf der Oberfläche einer Vielzahl von Zellen. „RAGE ist so etwas wie ein Rezeptor für Gefahr“, sagt Gebhardt. „Immer dann, wenn Zellen beschädigt werden, etwa durch zu viel Sonnenlicht, setzen sie Gefahrenmoleküle frei.“ Im Eng-

lischen nennt man diese alarmierenden Botenstoffe Damage-Associated Molecular Pattern (DAMP). Und für manche dieser DAMPs ist RAGE die „Antenne“, wie Gebhardt die Aufgabe des Rezeptors umschreibt.

Solche Antennen befinden sich insbesondere auf Immunzellen. Empfangen sie am Gefahrenherd über RAGE ein Notrufsignal, beginnen sie, selbst kontinuierlich weitere DAMPs freizusetzen. Damit rufen sie zusätzliche Akteure zur Hilfe – etwa T-Zellen, die dann in der Regel die Ursache für den Alarmzustand beseitigen. Üblicherweise setzen anschließend Mechanismen ein, die diesen Prozess wieder beenden. Myeloide Suppressorzellen zähmen die die scharfgemachten T-Zellen, oder bestimmte Botenstoffe lassen die Immunantwort wieder abklingen. Versagt dieses System – die Gründe dafür können vielfältig sein – entsteht aus einer akuten Entzündung eine chronische.

In Experimenten mit Mäusen untersuchte Gebhardt mit Kollegen, welche Rolle RAGE dabei spielt. Sie setzten die Tiere Substanzen aus, die das Erbgut ihrer Hautzellen schädigen und üblicherweise eine starke Entzündung hervorrufen: „Bei denjenigen Tieren, denen aufgrund einer gentechnischen Manipulation RAGE fehlte, waren die Entzündungsreaktionen sehr viel geringer ausgeprägt“, erläutert Gebhardt. Die Tiere entwickelten im weiteren Verlauf deutlich seltener Hautkrebs als ihre Artgenossen mit RAGE. Sie profitierten also von ihrem Gendefekt. Die Schlussfolgerung daraus veranschaulicht Gebhardt folgendermaßen: „Die veränderten Körperzellen finden im entzündeten Gewebe perfekte Wachstumsbedingungen vor und reifen zu einem Krebsgeschwür, das schließlich in die Umgebung streuen kann.“ Das bedeutet: Die Entzündung ist der Nährboden, die entartete Zelle der Samen. Und gedüngt wird diese unheilvolle Saat offenbar unter anderem durch Immunzellen und den RAGE-Signalweg.

Tumoren haben offenbar Strategien entwickelt, dieses entzündete Milieu aufrecht zu erhalten – etwa indem sie Entzündungsfaktoren ausschütten. Dadurch verhindern sie zum Beispiel, dass sich Abwehrzellen spezialisieren und den Tumor bekämpfen. Wie Umansky bei Mäusen zeigen konnte, bewirken die Faktoren stattdessen, dass sich im Melanom ungewöhnlich viele myeloide Suppressorzellen bilden. Sie fungieren dann gewissermaßen als Leibwächter der Krebszellen, da sie kampfbereite T-Zellen außer Gefecht setzen. Letzteres sollte eigentlich erst passieren, nachdem alle schädlichen Zellen oder Krankheitserreger entfernt sind und dient dazu, gesundes Gewebe vor Attacken zu bewahren.

Um ihre Beschützer zu rekrutieren, nutzen die Tumorzellen

Tumoren haben
Strategien entwickelt,
das entzündete Milieu
aufrecht zu erhalten –
das schützt sie
vor Angriffen des
Immunsystems.

neben den freien Entzündungsfaktoren auch solche, die sie in winzigen Bläschen, sogenannten Exosomen, auf die Reise schicken. Sie sollen myeloide Zellen aufspüren und sie in Suppressorzellen verwandeln. Umansky nennt diesen Vorgang den „Kiss of Dracula“ – die ehemals „Guten“ werden manipuliert und wechseln die Seite. Das ist nur ein Beispiel unter vielen; das Ausmaß, in dem Tumorzellen das körpereigene Abwehrsystem beeinflussen, ist enorm. „Das Immunsystem hat ein Gas- und ein Bremspedal. Tumorzellen können insbesondere die Bremse gut bedienen“, veranschaulicht Umansky die heimtückische Taktik.

Eine Möglichkeit, den Krebs zu schwächen, könnte darin bestehen, die chronische Entzündung aufzulösen. Bei Mäusen gelang Gebhardt und seinem Team das bereits, indem sie die Signalwege von RAGE störten, unter anderem durch Moleküle, die diesen Rezeptor blockieren. Zusätzlich suchten sie nach Substanzen, die an bestimmte DAMPs binden und diese dadurch ihrer Wirkung berauben. Dass ein Übermaß an solchen Molekülen tatsächlich ungünstig für die Gesundheit von Menschen sein kann, konnten die Forscher bereits belegen. Sie beobachteten die Krankheitsverläufe von mehreren hundert Patienten mit einem bösartigen Melanom und bestimmten zudem in ihrem Blut die Konzentrationen eines bestimmten DAMP: „Wenn dieses Signalmolekül in hohen Mengen vorkommt, dann deutet das auf ein Voranschreiten der Erkrankung hin“, berichtet der Mediziner. Anhand der Konzentration des DAMP können Ärzte also den gesundheitlichen Zustand, die künftige Entwicklung der Krebserkrankung sowie das Ansprechen auf Therapien besser einschätzen. Das Molekül dient deshalb als sogenannter Biomarker.

Als ein solcher erwies sich auch RAGE selbst – gleichwohl nicht diejenige Form, die wie Antennen auf den Zellen sitzt, sondern die Variante sRAGE. Diese kommt im Blut vor und kann wie ihr zelluläres Pendant DAMPs binden. Letztere können dann keine Zellen mehr aktivieren und so sinkt schließlich auch das Risiko für chronische Entzündung.

„Messungen im Blut von Melanompatienten ergaben, dass sRAGE ein guter prognostischer Marker ist: Je mehr ein Betroffener davon im Blut hat, umso besser ist seine Prognose“, so Gebhardt.

Die Immunantwort unterstützen

Solche Informationen könnten Ärzten künftig helfen, sich für oder gegen eine bestimmte Therapie zu entscheiden. „Ziel wäre es dann, ein Milieu zu schaffen, in dem die Abwehrzellen ihre Aufgabe bestmöglich erledigen können“, so Umansky. Er betont jedoch, dass man ganz genau hinsehen müsse, um die nötigen Stellschrauben zu finden. Meist sei es nicht damit getan, einen einzigen Signalweg zu beeinflussen. Gelänge es jedoch, die passenden Bedingungen zu schaffen, ließe sich die natürliche Immunantwort zusätzlich unterstützen – zum Beispiel mit einer Immuntherapie.

„Denkbar ist etwa, vorhandene T-Zellen zu stimulieren oder dem Patienten weitere Abwehrzellen von außen zuzuführen“, so Umansky. Bislang funktionieren solche neuartigen Methoden immer nur bei einem Teil der Behandelten. Das liegt

womöglich daran, dass die therapeutischen Abwehrzellen ihre Wirkung nicht entfalten können, beispielsweise weil Suppressorzellen dies verhindern. Doch Gebhardt ist optimistisch: „Wenn wir lernen, die Mechanismen der Entzündung günstig zu beeinflussen und diese Behandlung mit T-Zell-stimulierenden Therapien kombinieren, werden wir zukünftig deutlich mehr Patienten mit metastasiertem Melanom erfolgreich behandeln können“. Das sind hoffnungsvolle Aussichten, die man auch der Erkenntnis zu verdanken hat, dass selbst die „Guten“ manchmal eine dunkle Seite haben.

// Janosch Deeg

Serie:
Die DKTK-Standorte
im Porträt
Dresden

32

DKTK-STANDORTE

MODERNE STRAHLENTHERAPIE

SO VIEL WIE NÖTIG, SO WENIG WIE MÖGLICH

Die Strahlentherapie gehört zu den wichtigsten Behandlungsmethoden bei Krebs. Um die Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten, arbeiten die Wissenschaftler am DKTK-Partnerstandort Dresden daran, jeden Patienten mit einer besonders schonenden, aber dennoch hoch effektiven Strahlentherapie zu behandeln.



Dresden steht für Frauenkirche und barocke Denkmäler. Das Nationale Zentrum für Strahlenforschung in der Onkologie „OncoRay“ bietet daher einen für die Stadt eher untypischen Anblick: In dem minimalistischen Flachbau forschen rund 80 Wissenschaftler und Ärzte des Helmholtz-Zentrums Dresden-Rossendorf, der TU Dresden und des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden an einer verbesserten Strahlentherapie bei Krebs. Dafür steht ihnen unter anderem die einzige Protonentherapieanlage Sachsens zur Verfügung. Das relativ junge Verfahren erschließt eine neue Dimension für die Präzisionsstrahlentherapie: Krebszellen können sehr präzise bestrahlt werden, während das umliegende gesunde Gewebe geschont wird.

Dresden gehört zu den stärksten deutschen Zentren für Strahlentherapie und Strahlenforschung und qualifizierte sich im Jahr 2012 als Partner für die klinisch-orientierte Krebsforschung im DKTK.

„Wir sind täglich damit beschäftigt, die Protonentherapie zu verbessern“, sagt Mechthild Krause, Sprecherin des DKTK Standorts Dresden und Direktorin des OncoRay-Zentrums. „Die größte technische Herausforderung ist es dabei, die Bestrahlung noch weiter zu präzisieren, sie punktgenau auf die Tumorzellen zu fixieren.“

Biomarker helfen, die richtige Strahlendosis zu finden

Außerdem suchen die Mitarbeiter des DKTK Standorts Dresden nach sogenannten Biomarkern. Mechthild Krause erklärt: „Biomarker sind bestimmte Moleküle, Gene oder andere Merkmale im Körper des Patienten, zum Beispiel im Blut, anhand derer wir vorhersagen können, wie gut er auf eine bestimmte Strahlentherapie ansprechen wird.“ Ziel ist es, den Patienten mit der genau passenden Therapie zu behandeln, um die Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten. Eine erste Studie gab es hierzu bereits für Kopf-Hals-Tumoren. „Hier konnten wir



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 Mechthild Krause ist Sprecherin des DKTK-Standortes Dresden. Zudem leitet sie als Direktorin das OncoRay-Zentrum und die Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie.

2 Tumoren präzise bestrahlen: die Protonentherapieanlage am OncoRay-Zentrum.

schon einige vielversprechende Biomarker ausfindig machen“, so Krause.

Kopf-Hals-Tumoren sind bei zahlreichen Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits zu groß für eine Operation. Selbst wenn eine Operation möglich ist, schließt sich meist eine Radio-Chemotherapie an. „Bei dieser Therapiekombination ist das Risiko für chronische Nebenwirkungen recht groß und die optimale Strahlendosis besonders wichtig“, erklärt die Krebsforscherin.

Wie an allen DKTK Partnerstandorten sind Forschung und klinische Behandlung in Dresden eng miteinander verbunden. Offene Fragen oder Probleme bei der Behandlung von Patienten übermitteln die Ärzte auf direktem Weg an ihre Kollegen im Labor. So kann der klinische Einsatz unterschiedlicher

strahlentherapeutischer Methoden fortwährend verbessert werden.

„Die Protonentherapie hat beispielsweise den Vorteil, dass der Strahl den Patienten nicht völlig durchdringt wie bei der Photonentherapie, sondern hinter dem zu bestrahlenden Tumorgewebe stoppt“, erläutert Mechthild Krause. Weil das gesunde Gewebe kaum bestrahlt wird, kann diese Art der Bestrahlung bei manchen Tumoren vorteilhaft sein. Ob sie tatsächlich auch mit weniger Nebenwirkungen für den Patienten verbunden ist, testen Krause und ihre Kollegen derzeit in Studien für verschiedene Tumorarten.

Besonders Kinder profitieren von der Protonentherapie

„Wir wissen heute schon, dass gerade Kinder mit Hirntumoren besonders von der Protonenbestrahlung profitieren“, sagt die Wissenschaftlerin. Warum das so ist, leuchtet unmittelbar ein: „Das kindliche Gehirn befindet sich noch in der Entwicklung. Je weniger gesundes Gewebe bestrahlt und geschädigt wird, desto weniger belastend ist das für das Kind.“ Auch bei Tumoren, die an der Schädelbasis liegen, ihren Ursprung im Knorpelgewebe haben und eine sehr hohe Strahlendosis benötigen, sei die Protonenbestrahlung besonders schonend. „Bei beweglichen Tumoren, wie etwa Lungentumoren, die ihre Lage durch die Atmung stark verändern, sind jedoch noch physikalische Studien notwendig, um den Tumor mit der Strahlentherapie zielgenau zu treffen“, erklärt Krause. „Welche Art der Bestrahlung am geeignetsten für einen Patienten ist, müssen wir daher von Fall zu Fall individuell entscheiden.“

Um solche Entscheidungen zu treffen, greifen die Wissenschaftler am DKTK Standort Dresden auf ihre RadPlanBio Datenbank zurück. Hier sammeln die Forscher Patientendaten aus ihren Studien. Dazu gehören neben den Bestrahlungsplänen auch diagnostische Bilder, zum Beispiel aus einer Computertomographie oder MRT-Aufnahmen. „Die Bilder helfen uns herauszufinden, ob wir den Tumor in der richtigen Dosis und an der richtigen Stelle bestrahlt haben. In Kombination mit vorhandenen oder nicht vorhandenen Biomarkern können wir aus diesen Daten Rückschlüsse für zukünftige Bestrahlungen ziehen“, so Krause. Zur RadPlanBio Datenbank tragen alle Forschungsstandorte des DKTK bei. Mechthild Krause ist überzeugt: „Von diesem Datenaustausch profitieren am Ende die Patienten.“

// Sonja Schmitzer





Matthias Osswald erhielt den mit 100.000 Euro dotierten Hella-Bühler-Preis 2016. Der Mediziner erforscht in der Klinischen Kooperationseinheit Neuroonkologie des DKFZ sowie am Universitätsklinikum Heidelberg die Kommunikation und Netzbildung zwischen den Zellen bösartiger Hirntumoren. Der Preis soll junge Heidelberger Forscher unterstützen, ihre herausragenden Arbeiten

auf dem Gebiet der Krebsforschung fortzuführen.



Petra Boukamp, langjährige Leiterin einer Forschungsabteilung am DKFZ, hat den experimentellen Teil des Deutschen Krebspreises erhalten. Mit der Auszeichnung würdigte die Deutsche Krebsgesellschaft unter anderem, dass es Boukamp gelungen war, 3D-Organmodelle zu entwickeln, die der echten menschlichen Haut sehr nahekommen. An ihnen lässt sich die Entstehung von Hautkrebs in der Kulturschale nachvollziehen.



Der taiwanische Wissenschaftsrat zeichnete **Hannah Monyer** für ihre bahnbrechenden Arbeiten zum Gedächtnis mit dem Tsungming Tu-Preis aus. Der Preis ist die höchste akademische Ehre Taiwans für ausländische Wissenschaftler und ist mit 75.000 Dollar dotiert. Monyer leitet die Kooperationsabteilung Klinische Neurobiologie des DKFZ und des Universitätsklinikums Heidelberg, wo sie zugleich als Ärztliche Direktorin tätig ist.



Für ihre bahnbrechenden Arbeiten zur Entwicklung einer programmierbaren „Genschere“ wurde **Emmanuelle Charpentier** mit dem Meyenburg-Preis 2016 ausgezeichnet. Die Direktorin des Max-Planck-Institutes für Infektionsbiologie in Berlin hatte als Erste das Potential erkannt, mithilfe des CRISPR/Cas-Systems Gene einfach und präzise zu bearbeiten. Der Preis der Meyenburg-Stiftung unter dem Dach des DKFZ ist mit 50.000 Euro dotiert.



Den mit 10.000 Euro dotierten Richtzenhain-Preis 2016 erhielten **Robert Zeiser** (oben) und **Nikolas von Bubnoff** vom Universitätsklinikum Freiburg. Die beiden Mitglieder des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK) konnten dazu beigetragen, die Therapie von akuten Leukämien entscheidend zu verbessern. Sie fanden einen Weg, den Angriff von Immunzellen des Spenders auf Gewebe des Empfängers nach einer Transplantation von Blutstammzellen zu unterdrücken.



Lena Maier-Hein wurde mit dem Emil-Salzer-Preis 2016 ausgezeichnet. Die Informatikerin, die am DKFZ die Abteilung „Computer-assistierte medizinische Interventionen“ leitet, entwickelt innovative bildgebende Verfahren. Indem sie zusätzliche Informationen über das zu behandelnde Organ liefern, sollen die neuen Techniken dabei helfen, minimalinvasive Eingriffe präziser zu planen und sicherer durchzuführen. Der Preis ist mit 5.000 Euro dotiert.

Impressum

31. Jahrgang, Ausgabe 01/2017
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, Hannah Fleckenstein, Valerie Oberhardt,
Isabel Porth, Maren Schenk, Sonja Schmitzer, Dr. Stefanie
Seltmann, Natalie Sesko

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: Shutterstock/Gines Valera Marin
Innenteil: DKFZ/Tobias Schwerdt (S. 3 oben links,
S. 6 unten links, S. 8-11, S. 20 unten, S. 24, S. 34
Mitte rechts), Shutterstock/elenabsi (S. 3 unten
links, S. 21), picture alliance/BSIP/Cavallini James
(S. 3 oben rechts, S. 16-19), Moritz Werner (S. 3
unten rechts, S. 22-23), European Research Council
(S. 4 oben), DKFZ/Ionut Dumitru (S. 4 unten), Volker
Schirmacher und Israel Vlodavsky (S. 5), picture
alliance/Marijan Murat (S. 6), DKFZ/Nicole Schuster
(S. 6 unten rechts), DKFZ (S. 12-13, S. 34 oben
Mitte), Bohm und Nonnen (S. 14-15), Albert and
Mary Lasker Foundation (S. 20 oben), Shutterstock/
PiXXart (S. 22-23 Hintergrund), HopeLab (S. 25 links),
KNAUS Verlag (S. 25 rechts), Shutterstock/Creativika
Graphics (S. 26-27), Shutterstock/Maxim Maksutov
(S. 28-29), HZDR/OncoRay/André Wirsig (S. 32-33
oben), NCT Dresden/Philip Benjamin (S. 32), HZDR/
OncoRay (S. 33), Universitätsklinikum Heidelberg
(S. 34 oben links), Hallbauer & Fioretti (S. 34 oben
rechts), privat (S. 34 Mitte links, unten rechts), DKFZ/
Jutta Jung (S. 34 unten links)

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.

Krebsforschung braucht *Ihre* Unterstützung*

**Jetzt
spenden!**



dkfz.
DEUTSCHES
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM
IN DER HEIMATSTADT GEMEINSCHAFT
Forschen für ein Leben ohne Krebs

Spendenkonto

IBAN: DE98 6725 0020 0005 0000 50

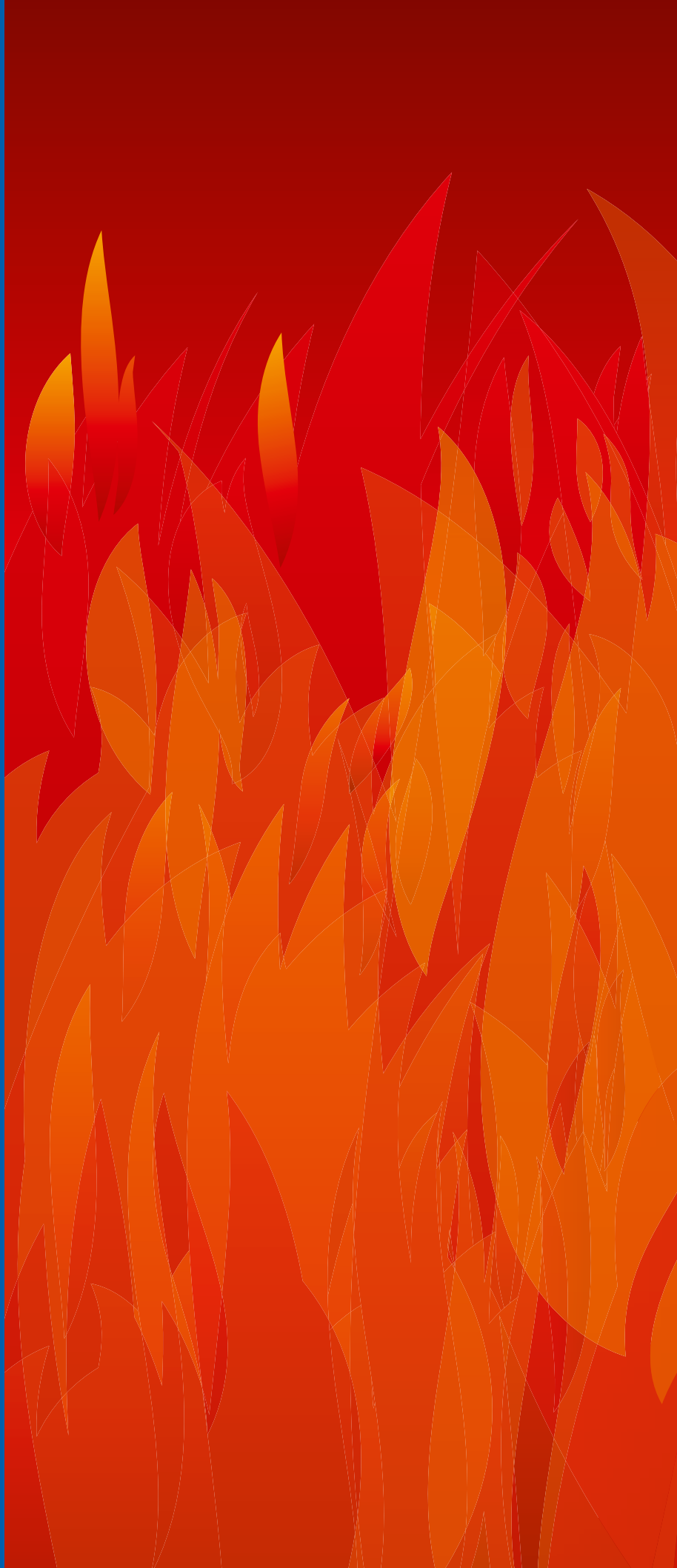
BIC: SOLADES1HDB

Kontakt

Elisabeth Hohensee, Tel. 06221 42-2848,

spende@dkfz.de

*Kennen Sie schon unseren Newsletter „In Aktion für die Krebsforschung“? Anmeldung auf www.dkfz.de/spenden.



dkfz.

DEUTSCHES
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT

• • • • •

Forschen für ein Leben ohne Krebs