

01
2015

einblick

Immuntherapie

Editorial



Liebe Leserinnen und Leser,

„Immuntherapie gegen Tumoren ist ein Ansatz, der uns in die Zukunft führt“, sagte Nobelpreisträger Harald zur Hausen, als er am 14. März 2015 in der Frankfurter Paulskirche zwei Pionieren der Immuntherapie gegen Krebs den Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis überreichte: Die US-Amerikaner James P. Allison und Carl H. June haben verschiedene Wege aufgezeigt, die das eigene Immunsystem in die Lage versetzen, selbst gegen den Krebs vorzugehen.

Mit seiner Begeisterung für dieses relativ neue Gebiet in der Krebsforschung steht der langjährige wissenschaftliche Vorstand des Deutschen Krebsforschungszentrums nicht allein da: Bereits 2013 hatte die Fachzeitschrift „Science“ die Immuntherapie gegen Krebs als „Breakthrough of the year“, als Durchbruch des Jahres, gefeiert. Grund für diese Euphorie sind weltweite Beobachtungen bei Krebspatienten, die als „aus therapiert“ galten, und die dank „Checkpoint-Inhibitoren“ oder „aktivierter T-Zellen“ wie durch ein Wunder ihre schwere Krankheit erstaunlich lange überleben. Auch im Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg, das das DKFZ gemeinsam mit dem Universitätsklinikum Heidelberg und der Deutschen Krebshilfe eingerichtet hat, gibt es diese vielversprechenden Patientengeschichten. Eine davon stellen wir Ihnen in dieser Ausgabe vor.

Leider ist die Immuntherapie oft mit heftigen Nebenwirkungen verbunden, sie funktioniert noch längst nicht bei allen Patienten und bei bisher nur wenigen Krebsarten. Warum das so ist und wie man das ändern kann, daran forschen Wissenschaftler und Ärzte im DKFZ, im NCT und darüber hinaus im DKTK, dem deutschlandweiten Verbund des DKFZ mit führenden Universitätskliniken. Welche Ansätze sie verfolgen, welche Erfolge sie vorweisen können, aber auch welche Hürden sie überwinden müssen, darüber berichten wir im vorliegenden Heft. Wir wollen auf keinen Fall verfrühte oder gar überzogene Hoffnungen wecken. Aber wir möchten Ihnen gerne zeigen, warum sich derzeit unter Krebsforschern weltweit eine Aufbruchstimmung breit macht.

Eine interessante Lektüre wünscht Ihnen

Stefanie Selkmann

Titel:

Den Krebs schachtmatt setzen: Wenn der Körper dieser Aufgabe allein nicht mehr gewachsen ist, kann eine Immuntherapie neue Impulse geben. Doch der Kampf zwischen Immunsystem und Krebs ist kompliziert – auf beiden Seiten sind ganz unterschiedliche Akteure im Spiel. Eine Immuntherapie muss deshalb die passende Strategie verfolgen: Nur ein gut koordinierter Schachzug verspricht Erfolg.

Inhalt

4 Panorama

AKTUELLES AUS DER KREBSFORSCHUNG

TITELTHEMA

6 Immuntherapie – Was ist das?

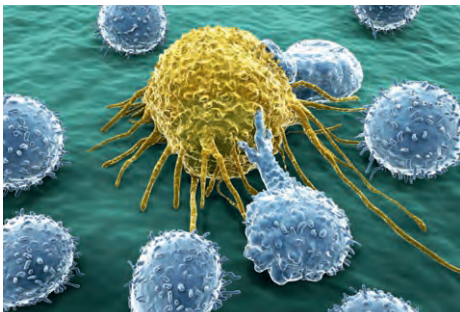
EINSTIEG INS THEMA MIT FRAGEN UND ANTWORTEN

FORSCHUNG AM DKFZ



8 Mit Immunzellen gegen einen widerspenstigen Tumor

DIE ABTEILUNG „MOLEKULARE GRUNDLAGEN GASTROINTESTINALER TUMOREN“ HAT DEN BAUCHSPEICHELDRÜSENKREBS IM VISIER



12 Den Krebs enttarnen

THERAPEUTISCHE ANTIKÖRPER MOBILISIEREN DAS IMMUNSYSTEM

15 Impfen gegen Krebs

GEBÄRMUTTERHALSKREBS – WIE EIN IMPFSTOFF BEI DER BEHANDLUNG HELFEN SOLL

16 Natürliche Killerzellen – eine weitere Waffe gegen Tumoren?

ADELHEID CERWENKA ERFORSCHT DIE „ANGEBORENE IMMUNITÄT“

18 Ein Detail verrät den Feind

DAS IMMUNSYSTEM KANN GUT UND BÖSE UNTERSCHIEDEN – MANCHMAL BRAUCHT ES DABEI HILFE

BEHANDLUNG



20 Zurück ins Leben

DAS PROTOKOLL EINES KRANKHEITSFALLES

DISKUSSION

24 Krebs: Pech oder eigene Schuld?

INTERVIEW MIT DEM STAMMZELLFORSCHER ANDREAS TRUMPP UND DEM EPIDEMIOLOGEN RUDOLF KAAKS

MAGAZIN

28 Stichwort: ANTIKÖRPER

29 Rezension

30 Serie: Gemeinsam gegen Krebs

ANTI-KÖRPER STATT WEIN: DER DKTK-STANDORT TÜBINGEN IM PORTRÄT



EINBLICK for kids!



32 Was ist ein Lichtmikroskop?

Gewinnspiel: MALEN NACH PUNKTEN

Wir haben den Nobelpreisträger Stefan Hell gefragt:

WIE WAR ES BEI DER PRINZESSIN?

34 Preise und Auszeichnungen

35 Impressum

PANORAMA

Eine zweite Chance für krebskranke Kinder

Krebs bei Kindern ist heute in drei von vier Fällen dauerhaft heilbar. Trotzdem erleiden in Deutschland jedes Jahr 500 Kinder nach zunächst erfolgreicher Behandlung mit Chemo- und Strahlentherapie einen Rückfall. Nur eines von zehn dieser Kinder hat Chancen auf Heilung. Das Projekt INFORM will darum diesen kleinen Patienten noch eine zweite Chance geben und eine individuelle Behandlung ermöglichen. Hierfür analysieren die Forscher das Krebs-Erbgut der Kinder und suchen nach biologischen Veränderungen, die mit einem passenden Medikament zielgenau angreifbar



sind. Darüber hinaus entwerfen sie auf Basis der ersten Analysen eine klinische Studie, um zu prüfen, ob die personalisierte Therapie bei einem Rückfall tatsächlich die bessere Option ist als die herkömmliche Chemotherapie. Die Erbgutuntersuchung und die zielgenauen Medikamente sind allerdings sehr teuer. Weil noch keine Studien-daten zum Gebrauch dieser Medikamente bei Kindern vorliegen, übernehmen die Krankenkassen die Kosten bislang nur in wenigen Fällen.

Weitere Informationen:
www.inform20.de

Mit Antikörpern an die Börse



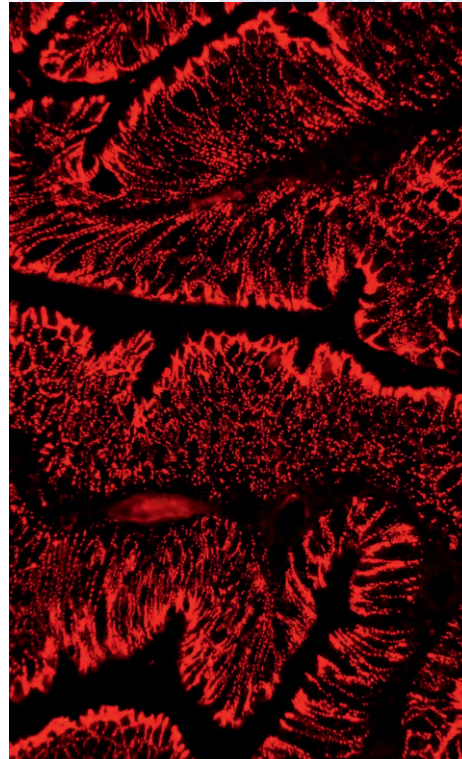
Es ist eine deutsche Erfolgsgeschichte: Im Jahr 2000 wurde die Biotechnologiefirma Affimed gegründet, um Antikörper mit Hilfe einer Technologie herzustellen, die Professor Melvyn Little mit seinem Team am DKFZ entwickelt hatte. 15 Jahre später feiert das Unternehmen jetzt sein Debüt an der US-amerikanischen Börse. Antikörper sind Eiweißmoleküle, die an bestimmte Zielmoleküle im menschlichen Körper binden können. Herzstück des Unternehmens ist eine umfangreiche Sammlung von solchen Eiweißen – gewissermaßen eine Antikörperbibliothek, aus der man diejenigen mit den gewünschten Bindungseigenschaften heraus-suchen kann. Diese werden etwa in der Krebstherapie eingesetzt, wo sie das körpereigene Abwehrsystem bei der Bekämpfung entarteter Zellen unterstützen.

Lungenkrebs jetzt trauriger Spitzenreiter

2015 werden in Europa erstmals mehr Frauen an Lungenkrebs als an Brustkrebs sterben. Zwar liegen exakte Zahlen noch nicht vor, dennoch können Wissenschaftler die Verläufe jetzt schon vorhersagen. Zwei Trends zeichnen sich ab: Todesfälle durch Brustkrebs nehmen stetig ab, während für Lungenkrebs das Gegenteil gilt. Voraussichtlich sterben deshalb dieses Jahr europaweit etwa 15 von 100 000 Frauen an Lungenkrebs. Dabei wären 85 bis 90 Prozent aller Fälle vermeidbar, denn sie gelten als tabakbedingt. In der Altersgruppe der 25- bis 69-jährigen Frauen ist der Zigarettenkonsum jedoch nach wie vor hoch. Daher ist in naher Zukunft keine Trendwende in der Lungenkrebs-sterblichkeit von Frauen zu erwarten. Anders bei Brustkrebs: Trotz steigender Neuerkrankungszahlen sterben heute deutlich weniger Frauen als noch vor einigen Jahren an dieser Krebsart. Das liegt insbesondere an deutlich verbesserten Früherkennungs- und Behandlungsmöglichkeiten.

Darmspiegelung: Wirksame Krebsvorsorge

Forscher des DKFZ haben die Daten der ersten zehn Jahre der Darmkrebsvorsorge durch Darmspiegelung ausgewertet. Ihr Fazit: Die etwa 4,4 Millionen Untersuchungen konnten circa 180.000 Darmkrebsfälle verhüten. Demgegenüber stehen 4500 Überdiagnosen, das heißt, der Krebs wäre zu Lebzeiten nie aufgefallen und hätte auch keine Beschwerden verursacht. Die Wahrscheinlichkeit, einem Krebsfall vorzubeugen, ist am höchsten, wenn die Untersuchung um das 60. Lebensjahr vorgenommen wird. Mit steigendem Alter nimmt die Rate der Überdiagnosen zu. Dennoch ist das Fazit des Studienleiters Professor Hermann Brenner eindeutig: „Die Darmspiegelung wird auf lange Sicht nicht nur die Darmkrebs-Sterblichkeit senken. Im Gegensatz zu anderen Screening-Programmen wird zusätzlich auch das Auftreten neuer Krebsfälle deutlich zurückgehen.“



Gewichte stemmen gegen Erschöpfung

Brustkrebs-Patientinnen, die während der Strahlentherapie ein Krafttraining absolvieren, verbessern dadurch ihre Lebensqualität und lindern Erschöpfungssymptome. Zu diesem Fazit gelangten Wissenschaftler um Professorin Karen Steindorf im DKFZ in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Heidelberg. In einer Studie verglichen die Forscher Kraft- und Entspannungstraining, jeweils in der Gruppe: Wie wirken sich diese Aktivitäten auf das psychische und physische Wohlergehen der Teilnehmer aus? Es stellte sich heraus, dass die Patientinnen der Sportgruppe weniger unter Erschöpfungssymptomen litten, zudem verbesserte sich erwartungsgemäß die Körperkraft. Auch das psychische Wohlergehen steigerte sich – allerdings in beiden Gruppen gleichermaßen. Wohl deshalb, da laut Steindorf allein das Gruppenerlebnis einen günstigen Effekt auf die Krebspatienten hat.

1. Wie geht das Immunsystem gegen entartete Zellen vor?

Alle Zellen des Körpers präsentieren auf ihrer Oberfläche Eiweißmoleküle, die widerspiegeln, was in ihrem Innern passiert. Diese Erkennungsmoleküle signalisieren dem Immunsystem zum Beispiel, ob eine Zelle alt oder krank ist. Gewöhnlich zeigen auch Krebszellen über die Eiweiße an ihrer Oberfläche an, dass sie nicht mehr gesund sind. Die Immunabwehr erkennt und zerstört diese Zellen – und verhindert damit ihre unkontrollierte Vermehrung.

2. Warum kann trotzdem Krebs entstehen?

Meist unterscheiden sich die Oberflächenmoleküle der Krebszellen nur geringfügig von denen gesunder Zellen. Zudem können sich Erkennungsmerkmale im Laufe der Zeit verändern oder sogar ganz verschwinden. Auf der Oberfläche einer Krebszelle sind dann keine Eiweiße mehr vorhanden, die dem Immunsystem zeigen, dass es diese Zelle beseitigen muss. Die Krebszelle ist also für die körpereigene Abwehr unsichtbar geworden. Manchen Krebszellen gelingt es auch, die vorhandenen Abwehrreaktionen aktiv zu unterdrücken. Selbst wenn die Zellen vom Immunsystem als entartet erkannt werden, bleibt ein Angriff aus. Die Krebszellen können sich ungestört weiter vermehren.

3. Wodurch unterscheidet sich die Immuntherapie von einer klassischen Behandlung bei Krebs?

Klassische Behandlungsmethoden wie Chemotherapie und Bestrahlung können Krebszellen nicht spezifisch bekämpfen. Meist wird bei einer solchen Therapie auch gesundes Gewebe angegriffen. Die Chemotherapie beispielsweise nimmt alle Zellen ins Visier, die sich häufig teilen und dadurch schnell vermehren. Das sind in erster Linie Krebszellen, aber auch gesunde Zellen, etwa Schleimhautzellen oder Haarfollikel. Mit einer Immuntherapie versuchen Mediziner hingegen, spezifisch nur Krebszellen zu zerstören. Dafür nutzen sie das bestehende Abwehrsystem des Patienten.

Immuntherapie – was ist das?

In den meisten Fällen gelingt es unserem Immunsystem, entartete Zellen so frühzeitig zu erkennen und zu beseitigen, dass es gar nicht erst zu einer Krebserkrankung kommt. Manche der entarteten Zellen finden aber Wege, sich der körpereigenen Abwehr zu entziehen – und Krebs entsteht. Hier setzt die Immuntherapie an.

4. Welche Strategien gibt es in der Immuntherapie?

Wissenschaftler erforschen unterschiedliche Strategien, um die Immunabwehr gegen den Krebs in die richtigen Bahnen zu lenken. Hier sind einige Beispiele:

- Therapeutische Antikörper verhindern, dass die Krebszellen die Immunabwehr blockieren. (Mehr dazu im Beitrag „Den Krebs enttarnen“, Seite 12.)
- Erkennungsmoleküle, die ausschließlich auf Krebszellen vorkommen, werden dem Patienten geimpft. Das Immunsystem bekämpft daraufhin Zellen mit genau diesen Erkennungsmolekülen. (Mehr dazu im Beitrag „Ein Detail verrät den Feind“, Seite 18.)
- In den Tumor eingewanderte Immunzellen werden im Labor vermehrt und dem Patienten per Infusion zurückgegeben. (Mehr dazu im Beitrag „Mit Immunzellen gegen einen widerstandstunigen Tumor“, Seite 8.)
- Immunzellen des Patienten werden im Labor mit einer Bindestelle für spezifische Strukturen des Tumors versehen. Zurück im Körper heften sich die Zellen zielgerichtet an den Tumor und zerstören ihn.

5. Gibt es eine Impfung gegen Krebs?

Eine vorbeugende Schutzimpfung gegen Krebs ist nur dann möglich, wenn Viren die Erkrankung verursachen oder zumindest begünstigen. Dies ist beispielsweise bei Gebärmutterhalskrebs der Fall. Der Schutz vor einer Infektion mit dem Virus schützt dann gleichzeitig vor dieser Krebsart.

Forscher arbeiten aber auch intensiv an Impfungen, die bei bereits bestehenden Krebserkrankungen zum Einsatz kommen sollen – auch solche, an denen Viren nicht beteiligt sind. Der Impfstoff verhindert die Erkrankung dann zwar nicht mehr, leitet jedoch die gezielte Abwehr des Immunsystems gegen die Krebszellen ein.

6. Welche Relevanz hat die Immuntherapie heute in der Krebsbehandlung?

Die Immuntherapie hat in einigen Fällen bereits Einzug in die Praxis gehalten. Insbesondere beim schwarzen Hautkrebs, bei Lungenkrebs, bei Leukämie und einer bestimmten Art von Brustkrebs wirken immuntherapeutische Maßnahmen. Doch selbst bei diesen Tumoren ist die Immuntherapie oft nur eine Ergänzung zu den klassischen Behandlungsmethoden wie Bestrahlung und Chemotherapie. Im Jahr 2013 kam die erste therapeutische Prostatakrebs-Impfung auf den europäischen Markt. Viele andere Therapien befinden sich allerdings noch in der Testphase. Umfangreiche klinische Studien sind notwendig, um die Wirksamkeit und auch die Risiken von Immuntherapeutika zu untersuchen.

7. Welche Nebenwirkungen gibt es?

Bei einer Immuntherapie werden im Idealfall die gesunden Zellen verschont und nur die Krebszellen durch das Immunsystem attackiert. In der Praxis besteht aber die große Gefahr, dass das Immunsystem als Folge der Behandlung über das Ziel hinausschießt. Werden Bremsen und Sicherungen der Immunabwehr entfernt, kann sich diese auch gegen gesunde Zellen richten. Autoimmunreaktionen mit teils lebensbedrohlichen Auswirkungen können die Folge sein.

8. Welche Herausforderungen gilt es zu meistern?

Bislang spricht oft nur ein kleiner Prozentsatz der Patienten auf eine Immuntherapie an. Und selbst das gilt nur für wenige Tumorarten. Die Gründe dafür sind noch nicht ausreichend erforscht. Erst wenn die Forscher verstehen, wie Krebszellen und Immunsystem im Detail miteinander kommunizieren, können sie mit größerer Sicherheit vorhersagen, ob für einen Patienten die passende Therapie zur Verfügung steht.

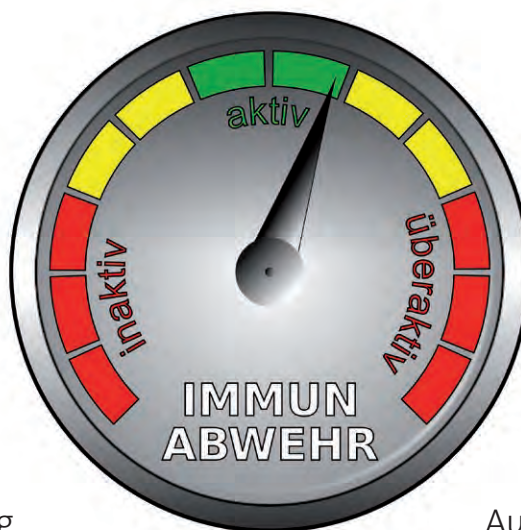
// LAURA BROCKSCHMIDT



gesund
Tumor wird bekämpft



Krebserkrankung
Tumor wird toleriert



Autoimmunreaktionen
Gesunde und kranke Zellen werden bekämpft

Eine ideale Immuntherapie stößt das Abwehrsystem genau so stark an, dass Immunzellen die Krebszellen zerstören. Gibt die Immunabwehr aber zu viel Gas, werden auch gesunde Zellen angegriffen und der Patient leidet unter Autoimmunreaktionen.



Mit Immunzellen gegen einen widerspenstigen Tumor

Bauchspeicheldrüsenkrebs hat eine extrem schlechte Prognose. Forscher der Abteilung „Molekulare Grundlagen Gastrointestinaler Tumoren“ am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) suchen nach neuen Wegen gegen die Erkrankung. Sie setzen auf die Immuntherapie.

Wenn im fünften Obergeschoss des DKFZ das Telefon klingelt, muss es häufig schnell gehen. Einer der Mitarbeiter um Professor Rienk Offringa eilt durch die Glastür zum Aufzug, erreicht das helle Foyer im Erdgeschoss, überquert die Straße und betritt ein kleines Gebäude auf dem Gelände der Chirurgischen Klinik. Im Keller wartet ein erbsengroßes Gewebestück auf seinen Einsatz in der Forschung: ein kleiner Teil eines eben erst herausoperierten Tumors der Bauchspeicheldrüse. Mit der gut verpackten Probe in der Hand geht es von der Biobank des Europäischen Pankreaszentrums

zurück ins Labor. Warum die Zeit so drängt? Die Bauchspeicheldrüse produziert Verdauungsenzyme; die wertvolle Probe soll sich nicht selbst verdauen. Denn für die Wissenschaftler der Abteilung „Molekulare Grundlagen Gastrointestinaler Tumoren“ liefert sie die Basis für ihre Forschung am Bauchspeicheldrüsenkrebs, auch Pankreaskarzinom genannt.

Vor gut drei Jahren kam Rienk Offringa nach Heidelberg, um die Abteilung am DKFZ aufzubauen und hier zu forschen. Gleichzeitig übernahm der

Rienk Offringa und sein Team erforschen das Immunsystem von Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs, um es kampfbereit gegen den Tumor zu machen.

Niederländer die Sektion Pankreaskarzinomforschung an der Chirurgischen Universitätsklinik, gemeinsam mit dem Arzt Privatdozent Dr. Oliver Strobel. „Diese enge Zusammenarbeit war genau das, was ich wollte“, sagt der Molekularbiologe. „Damit unsere Ergebnisse nicht an der Schwelle zur Klinik hängen bleiben.“ Profitieren soll letztlich der Patient, für den die Diagnose Pankreas Krebs fatal ist. Vielen Betroffenen bleiben nur wenige Monate, und selbst wenn der Tumor operativ entfernt werden konnte, kehrt der Krebs oft innerhalb von zwei Jahren zurück. Die Chemotherapie allein bietet kaum eine Chance; innovative Therapieansätze fehlen bisher.

Rienk Offringa und sein Team möchten das Immunsystem des Erkrankten auf den Feind im eigenen Körper loslassen. Es gibt Krebsarten, da funktionieren solche immuntherapeutischen Strategien in einigen Fällen erstaunlich gut. Das Pankreaskarzinom gehört nicht dazu. „Einige Leute vergleichen uns mit Don Quijote“, erzählt Offringa, der Immuntherapien gegen Bauchspeicheldrüsenkrebs schon länger für möglich hält. Denn die Killerzellen des Immunsystems, die sogenannten T-Zellen, sind in vielen der Tumoren zu finden. Man könnte sie im Kampf gegen den Krebs nutzen, hofft Offringa, auch wenn sie aus eigenem Antrieb zu schwach dafür sind. Die entscheidende Frage lautet: Können die in den Tumor vorgerückten Immunzellen die Krebszelle überhaupt erkennen?

Killerzellen für die adoptive T-Zell-Therapie

Die Antwort hierauf sucht Dr. Isabel Poschke in den erbsengroßen Gewebestücken aus der Heidelberger Chirurgie. Sobald die Proben im Labor angekommen sind, legt sie daraus Zellkulturen an. „Das Spannende an unserer Arbeit ist, dass wir direkt im Patienten und im Tumor schauen, was passiert“, sagt die Zellbiologin, die nach ihrer Doktorarbeit in Stockholm zur Geburtsstunde der Abteilung nach Heidelberg kam. In den Kulturschalen züchtet sie die T-Zellen aus den Krebs-

geschwüren und schaut sie sich genauer an. Um „ihren“ Tumor zu erkennen, müssen die T-Zellen die richtigen Rezeptoren auf ihrer Oberfläche tragen. Diese Eiweißmoleküle binden an veränderte Strukturen auf den Krebszellen, die diese als entartet verraten. Isabel Poschke konnte bereits einige solcher Rezeptoren dingfest machen: Die Hinweise verdichten sich, dass die T-Zellen ihre zellulären Feinde erkennen und theoretisch auch vernichten können. Jetzt gilt es herauszufinden, warum der Krebs in den meisten Fällen dennoch wächst. Und wie man das ändern könnte.

„Langfristig möchten wir mit einer adoptiven T-Zell-Therapie gegen das Pankreaskarzinom vorgehen“, beschreibt die Immunologin den weiteren Plan. Bei dieser Art der Immuntherapie werden aus dem Tumor stammende T-Zellen im Labor vermehrt und dem Patienten per Infusion zurückgegeben. Aus einer vormals zu wenig schlagkräftigen Truppe entsteht so eine ganze Armee, die den Tumor überrennen soll. Allerdings muss die Schar der T-Killerzellen im Labor zunächst rasant wachsen. „Nach vier Wochen haben wir ein paar hundert Millionen T-Zellen“, berichtet Isabel Poschke über ihre Zellkulturen.

Für eine klinische Studie müssten die DKFZ-Forscher die T-Zell-Kultur in noch sehr viel größerem Maßstab betreiben. Zunächst ist eine Studie zur T-Zell-Therapie beim schwarzen Hautkrebs geplant. Im Ausland hatten Ärzte damit bereits Erfolg. Erst wenn dies auch in Heidelberg gelingt, soll die erste klinische Studie beim Bauchspeicheldrüsenkrebs beginnen.

Der Blick in die Tumorgene

Während Isabel Poschke vor allem Immunzellen im Visier hat, nimmt Dr. Michael Volkmar Veränderungen im Erbgut des Tumors aufs Korn. Die Suche nach solchen Mutationen ist alles andere als einfach. Denn der typische Pankreastumor besteht zu einem Großteil aus Füllmaterial, nur einen verschwindend geringen Teil machen die

eigentlichen Krebszellen aus. „Im schlimmsten Fall sind das gerade mal zwei Prozent“, verdeutlicht der studierte Biochemiker, der schon viel molekularbiologische und bioinformatische Erfahrung sammeln konnte. Dies hilft ihm jetzt dabei, extrem sensitive Verfahren zu entwickeln, mit denen er die Mutationen als Signatur des Tumors aufspüren kann.

Auch Michael Volkmar ist begeistert über die Nähe seiner Arbeit zur Klinik. „Gerade arbeiten wir zum Beispiel mit Blutproben aus der heutigen klinischen Sprechstunde.“ Denn auch im Blut

kommt Tumor-DNA vor. Sind die Signaturen als Marker bekannt, ermöglichen sie es dem Arzt, Pankreaskrebs früher zu diagnostizieren oder den Therapieverlauf zu kontrollieren. Zugleich können sich die Mutationen im Erbgut auch auf der Hülle der Krebszellen zeigen: Einige führen zu den veränderten Oberflächenstrukturen, auf die das Immunsystem reagieren kann. „Das wiederum ist wichtig für die Entwicklung der T-Zell-Therapien“, verdeutlicht der Molekularbiologe das eng verzahnte Arbeiten mit den Kollegen.

Starthilfe fürs Immunsystem

Richtig rund läuft das Getriebe der Abteilung um Rienk Offringa erst mit seinem dritten Rad, das Daniel Baumann zum Laufen bringt. Seit eineinhalb Jahren arbeitet der Doktorand mit genetisch veränderten Mäusen. Solche Mausmodelle sind notwendig, um neue Therapien vor einem Einsatz in der Klinik zu testen. Momentan forscht der junge Biologe an einem weiteren immuntherapeutischen Ansatz gegen Krebs. Er möchte den Killerzellen im Tumor Starthilfe geben, denn dort bremsen tumoreigene Botenstoffe das Immunsystem aus. Daniel Baumann nutzt dazu bestimmte Antikörper. Diese Moleküle drücken aufs Gaspedal des Immunsystems, indem sie „An-Schalter“ auf der Oberfläche der T-Zellen umlegen.

In Mäusen, die menschliche Tumoren in sich tragen, soll sich der Ansatz nun beweisen, kombiniert mit etablierten Verfahren wie der Chemotherapie. Auch Daniel Baumann konzentriert sich dabei zunächst auf den schwarzen Hautkrebs. „Wir sind auf dem richtigen Weg“, sagt er über erste Ergebnisse. Innerhalb der nächsten sechs Monate möchte er das Verfahren auf Mäuse mit Bauchspeicheldrüsentumoren übertragen; im Laufe des nächsten Jahres steht im Rahmen eines europäischen Projekts die erste klinische Studie an. Einen entscheidenden Teil der Arbeit wird die Chirurgische Klinik unter Chefarzt Professor Markus W. Bächler übernehmen, der als ausgewiesener Spezialist und treibende Kraft in Sachen Pankreaschirurgie und -forschung gilt.

Mit vereinten Kräften

Oberarzt Oliver Strobel ist überzeugt von der Zusammenarbeit mit Rienk Offringa als gemeinsame Leiter der Sektion Pankreaskarzinomforschung: „Das ist eine gute Synthese.“ Meist ist der Chirurg im OP zu finden, mittwochmorgens jedoch im Seminarraum der Chirurgischen Klinik. Dann kommen die DKFZ-Wissenschaftler um Offringa und die forschenden Kliniker um Strobel zusammen und halten sich auf dem Laufenden: Welche Ergebnisse waren die spannendsten in



Michael Volkmar forscht an genetischen Veränderungen der Tumoren. Zusammen mit einer Technischen Assistentin isoliert Volkmar gerade das Erbgut aus Tumorgewebe.



Isabel Poschke und Daniel Baumann betrachten ein erbsengroßes Gewebestück aus der Heidelberger Chirurgie. Sobald die Tumorproben im Labor angekommen sind, legt Poschke daraus Zellkulturen an und untersucht die T-Zellen im Krebs. Baumann hilft den T-Zellen im Tumor auf die Sprünge. Denn dort bremsen tumoreigene Botenstoffe das Immunsystem aus.



Rienk Offringa leitet seit 2012 die Abteilung „Molekulare Grundlagen Gastrointestinaler Tumoren“. Seit diesem Jahr ist Offringa zudem wissenschaftlicher Leiter des „Joint Immunotherapy Laboratory“, das Bayer HealthCare und das DKFZ gemeinsam am NCT eingerichtet haben. Ziel ist es, neue Krebsmedikamente zu entwickeln.



Jeden Mittwochmorgen treffen sich die DKFZ-Wissenschaftler um Offringa und die forschenden Kliniker um Strobel im Seminarraum.

der vergangenen Woche? Welche davon sind aus Sicht von Ärzten und Patienten relevant? Was ist wissenschaftlich möglich? Der ständige Austausch eröffnet beiden Seiten neue Blickwinkel, schafft gegenseitiges Verständnis und bündelt die Aktivitäten rund um die Pankreaskarzinomforschung in Heidelberg. „Das Ziel sind gemeinsame Projekte“, resümiert Strobel, der selbst für zwei Jahre in Boston im Labor stand.

Auch Rienk Offringa blickt optimistisch in die Zukunft. In einigen Jahren könnten Immuntherapien gegen Bauchspeicheldrüsenkrebs in der Klinik angekommen sein, in Kombination mit der Operation und anderen etablierten Therapien. Auch über eine Krebsimpfung denkt Offringa bereits nach. Bis es so weit ist, wartet allerdings noch viel Forschungsarbeit auf das zehnköpfige Team am DKFZ. Glücklicherweise ist Verstärkung in Sicht: Bald können ein weiterer Technischer Angestellter und ein zusätzlicher Doktorand hinüber zur Chirurgie eilen, wenn die nächste Patientenprobe in der Biobank wartet.

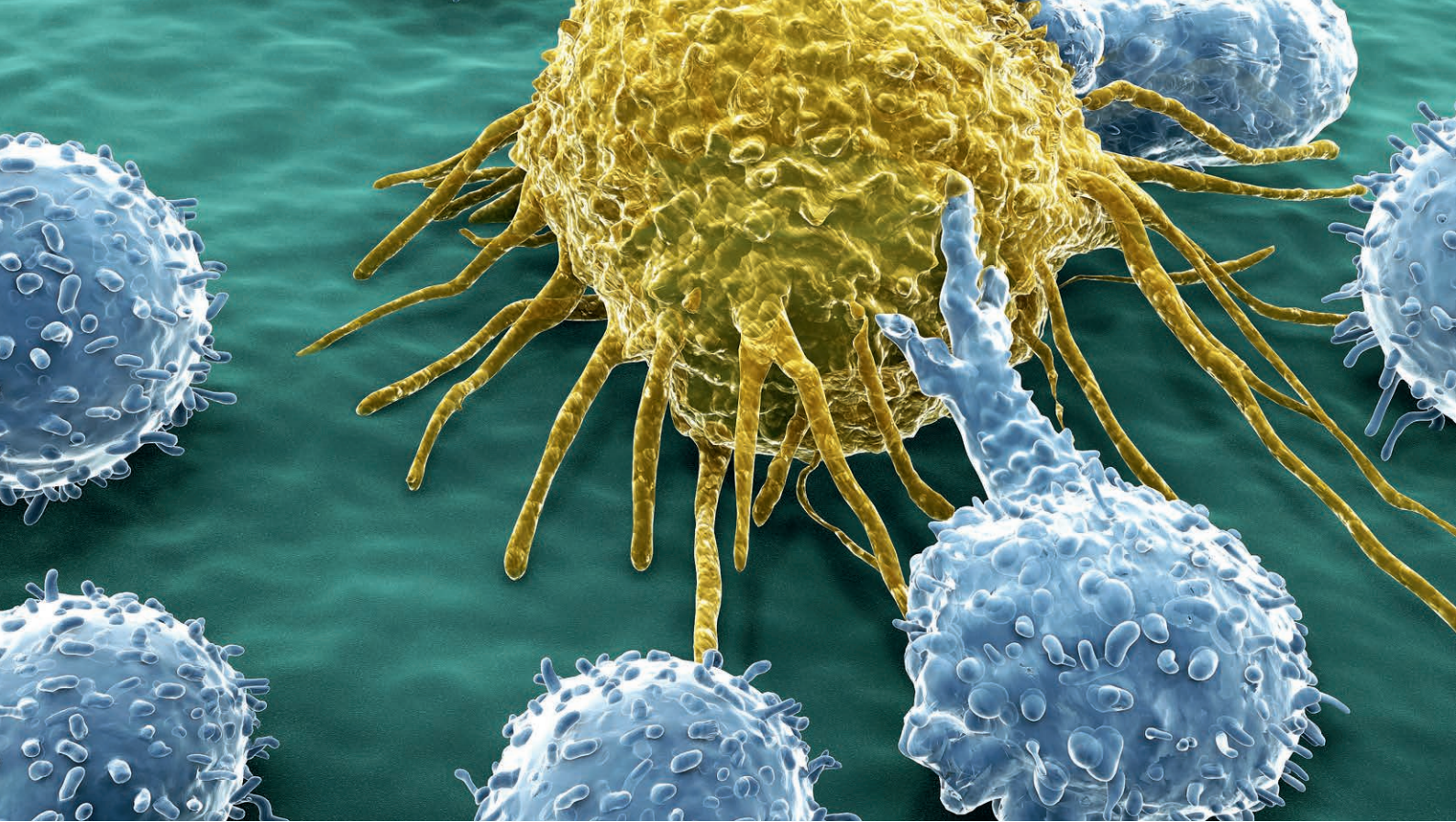
// BIRTE SEIFFERT

Tumorproben für die Forschung

Kleines Gebäude, großer Inhalt: Die Biobank des Europäischen Pankreaszentrums (EPZ) am Heidelberger Uniklinikum speichert Gewebe- und Blutproben von fast 5500 Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs. Pro Monat kommen 30 bis 40 neue hinzu – je nach Operationsplan. Hat der Patient eingewilligt, holt einer der Mitarbeiter von Biobank-Leiterin Dr. Nathalia Giese ein Stück des Tumors und einige Milliliter vom Blut des Patienten direkt nach dem Eingriff im OP ab. Beides wird nach strengen Qualitätsstandards aufbereitet und bei minus 80°C im Gefrierschrank oder in Paraffin gebettet gelagert. Frisches Gewebe wird direkt an verschiedene Forschergruppen verteilt. Die Biobank sammelt aber nicht nur Proben, sondern ermöglicht auch die Vernetzung und den Austausch zwischen den Wissenschaftlern. 2002 mit dem EPZ und seinem Forschungslabor von Professor Markus Büchler gegründet, liefert sie die Basis für translationale Pankreasforschung in Heidelberg.



Biobank-Leiterin Nathalia Giese und Oliver Strobel suchen einen Paraffinblock aus der Gewebekbank heraus. Gewebe- und Blutproben von fast 5500 Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs werden in der Biobank für Forschungszwecke aufbewahrt.



Immunzellen greifen eine Tumorzelle an.

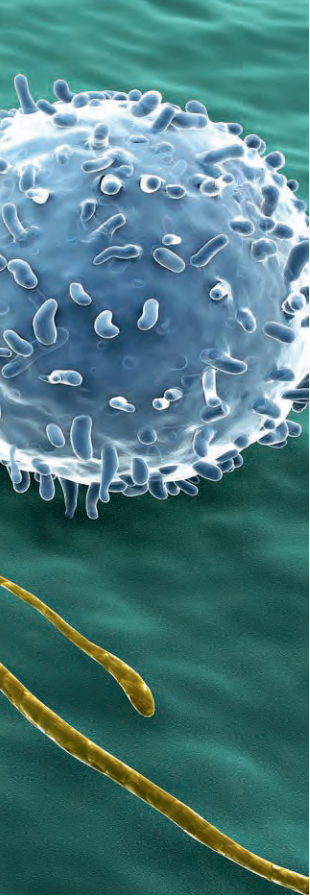
Den Krebs enttarnen

Viele Krebspatienten entwickeln kampfberete Immunzellen gegen den Tumor, und trotzdem wächst der Krebs oft ungebremst weiter. Wissenschaftler versuchen zu verstehen, woran das Immunsystem scheitert und wie man es doch noch aus der Reserve locken kann.

„Im Kampf Immunsystem gegen Krebs stehen sich listige und anpassungsfähige Gegner gegenüber“, erklärt Professor Philipp Beckhove, Leiter der Abteilung „Translationale Immunologie“ am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ). Die schärfste Waffe, die das Immunsystem zu bieten hat, sind die T-Killerzellen. Anhand der Oberfläche anderer Zellen können sie zwischen Freund und Feind unterscheiden. Freunde werden toleriert, Feinde attackiert und beseitigt. Im Normalfall werden auch entartete Körperzellen als feindlich wahrgenommen und entfernt. Doch auch die Krebszellen haben Tricks, mit denen sie den Attacken des Immunsystems entweichen können.

Der Geburtsort der T-Killerzellen ist das Knochenmark. Anschließend wandern sie in den Thymus im Brustkorb. In diesem Teil des Immunsystems werden die T-Killerzellen sortiert: All jene, die sich gegen körpereigene Stoffe, sprich Freunde,

richten, werden entfernt. Sie könnten sonst zur Gefahr werden, weil sie gesunde Körperzellen angreifen. Nützlich für den Körper sind nur solche T-Killerzellen, die körperfremde Eiweiße, sogenannte Antigene, erkennen. Sie dürfen weiterziehen und treffen im Knochenmark oder in den Lymphknoten auf dendritische Zellen. Diese starkverzweigten Immunzellen streifen wie eine Art Staubsauger durch den Körper und sammeln fremdartige und veränderte Eiweißstrukturen von Viren, Bakterien oder entarteten Zellen ein. Sie zeigen diese gesammelten Antigene den T-Killerzellen, um sie auf die Bedrohung aufmerksam zu machen. Erkennt eine T-Killerzelle beispielsweise ein Tumorantigen auf einer dendritischen Zelle, wird die T-Zelle aktiv: Sie schwärmt aus, um den Krebs zu finden und zu vernichten. Je nach Krebsart weisen 40–80 Prozent der Erkrankten solche krebspezifischen T-Killerzellen auf. Die Stärke der Immunreaktion variiert dabei



von Patient zu Patient. Bei Darmkrebspatienten haben französische Wissenschaftler nachgewiesen, dass, unabhängig vom Stadium der Krebserkrankung, Patienten mit sehr vielen T-Killerzellen im Tumor länger überleben als Betroffene mit nur wenigen. Das zeigt eindrücklich, dass das Immunsystem eigentlich fähig ist, die Krebszellen in Schach zu halten.

Der Tumor versteckt sich

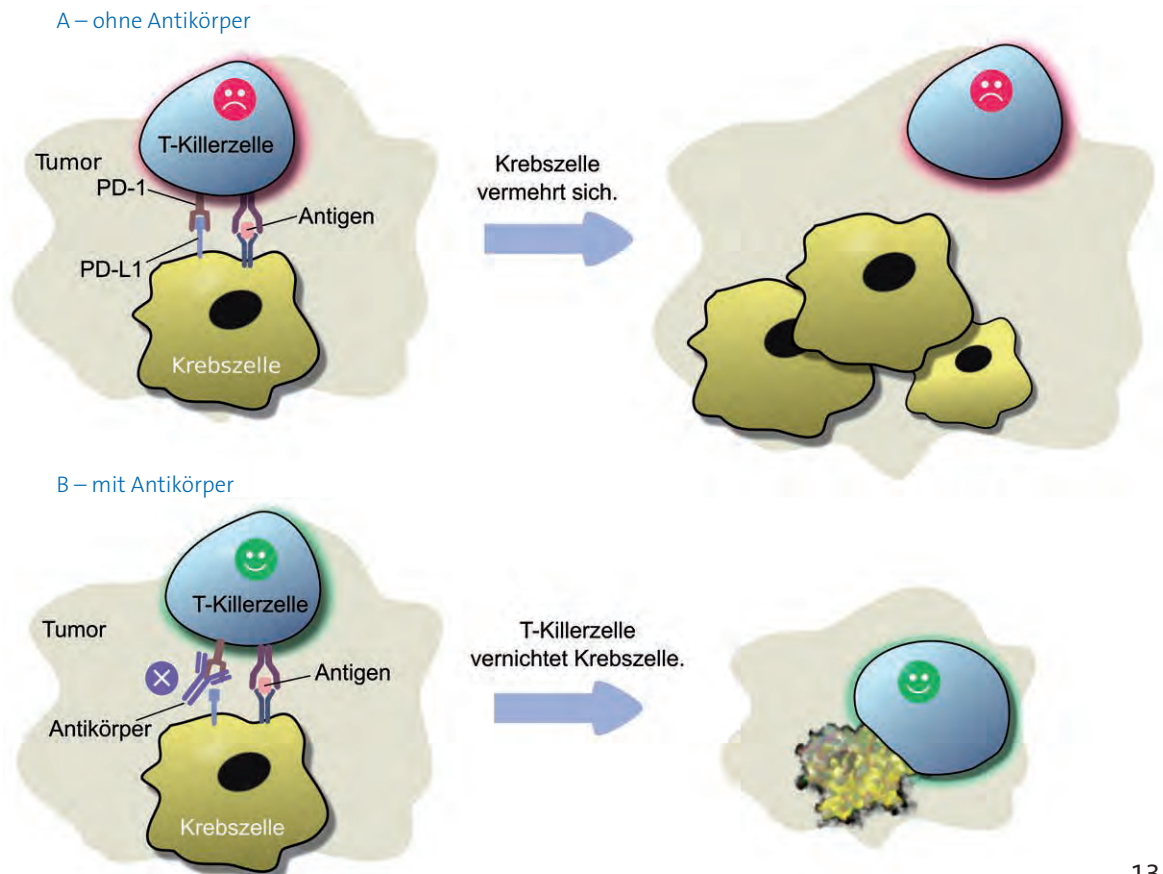
Lange war nicht klar, wieso das Immunsystem im Kampf gegen Tumoren trotz der angriffsbereiten Abwehrzellen scheitert. Heute wissen Mediziner, dass der Krebs sich regelrecht vor dem Abwehrsystem verstecken kann. Darüber hinaus können Tumoren sogar verhindern, dass aktive Immunzellen überhaupt in den Krebs vordringen können. Wie dieses Versteckspiel funktioniert, erforscht Beckhove, der inzwischen als Lehrstuhlinhaber für interventionelle Immunologie an der Universität Regensburg tätig ist, gemeinsam mit seinen Mitarbeitern: „Wenn man im Blut der Patienten nachschaut, entdeckt man hier keine aktiven T-Killerzellen gegen den Krebs“, erläutert Beckhove. „Dafür sammeln sich viele alarmierte T-Killerzellen im Knochenmark. Wir haben uns

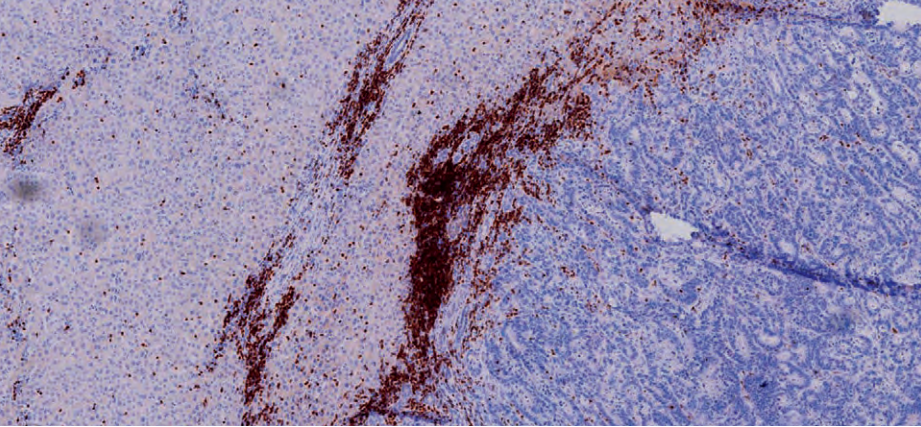
gefragt, warum diese krebsspezifischen Killerzellen so selten den Weg zum Tumor finden.“ Eine Antwort fanden die Wissenschaftler bei einer weiteren Sorte der T-Zellen – den regulatorischen T-Zellen. Sie sorgen in der Regel dafür, dass die aktiven T-Killerzellen keine fehlgeleiteten Attacken gegen den eigenen Körper starten. Dazu schalten sie die T-Killerzellen einfach ab. Dies ist wichtig, um nach einer erfolgreichen Vernichtung eines Virus die verbleibenden aktiven T-Killerzellen zu deaktivieren, damit sie keinen Schaden in gesundem Gewebe anrichten. Beckhove und sein Team entdeckten nun, dass sich im Blut von Krebspatienten sehr viele regulatorische T-Zellen tummelten, während sie im Knochenmark ganz fehlten. Um diese Beobachtung genauer zu verstehen, entnahmen die Forscher Darmkrebspatienten Blut und entfernten daraus die regulatorischen T-Zellen. Anschließend gaben sie den Patienten das veränderte Blut zurück. Die Behandlung löste bei den Patienten eine effektive Immunantwort aus, da die T-Killerzellen auf den Tumor losgehen konnten, ohne von den regulatorischen T-Zellen gebremst zu werden. Der Krebs veranlasst also die regulatorischen T-Zellen, das Knochenmark zu verlassen und

Bremsblockade gegen den Krebs:

(A) T-Killerzellen werden über die Erkennung eines spezifischen Antigens aktiviert. Bindet das Eiweiß PD-1 (Programmed Death-1) auf der T-Zelle an das Bremssignal PD-1-L1 auf der Tumorzelle, wird ein T-Zell-Angriff blockiert. Der Krebs wächst weiter.

(B) Gegen die Bremsblockade hilft ein im Labor hergestellter Antikörper. Wird dieser dem Patienten verabreicht, wird der Bremsmechanismus von PD-1 blockiert und die T-Zelle kann die Krebszelle vernichten. Dieses Verfahren hilft etwa einem Fünftel der Patienten mit schwarzem Hautkrebs.





Je nach Krebsart entwickeln 40–80 Prozent der Erkrankten krebsspezifische T-Killerzellen. Kampfbereite Immunzellen (braun) versammeln sich am Rand des Tumors (blau). Schutzmechanismen der Krebszellen verhindern jedoch das Eindringen der T-Killerzellen in das Krebsgewebe.

Forschung an regulatorischen T-Zellen: DKFZ-Wissenschaftler ausgezeichnet

Der Europäische Forschungsrat (ERC) unterstützt mit den „ERC-Consolidator Grants“ exzellente junge Wissenschaftler beim Ausbau ihrer Karriere. Nachwuchsgruppenleiter **Markus Feuerer** aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum erhielt nun die renommierte Förderung im Wert von rund zwei Millionen Euro. Der Immunologe erforscht seit Jahren die Kontrolle des Immunsystems durch regulatorische T-Zellen. Er sucht nach neuen Wegen und Wirkstoffen, die die regulatorischen T-Zellen in Schach halten können, damit das Immunsystem effektiv gegen Krebszellen vorgehen kann. Darüber hinaus erforscht er, wie sich Gruppen von regulatorischen T-Zellen in Organen spezialisieren.

die T-Killerzellen im Blut zurückzupfeifen. Mehr noch: Die regulatorischen T-Zellen wandern sogar vermehrt in die Tumoren ein und verhindern hier direkt vor Ort den Angriff der T-Killerzellen. Gleichzeitig fehlen die regulatorischen T-Zellen im Knochenmark mit der Folge, dass sich dort viele krebsspezifische T-Killerzellen versammeln können. Der Krebs missbraucht also die körpereigenen regulatorischen T-Zellen, um sich vor einer Attacke durch die T-Killerzellen zu schützen. Eine Rest-Funktion hat die Truppe aus T-Killerzellen dennoch: Sie kann in das gesunde Gewebe einwandern und hier verhindern, dass zum Beispiel vereinzelte Krebszellen weiter wachsen. Bleiben nach einer Krebsoperation winzige Tumorreste zurück, können sie sogar das Wiederauftreten der bösartigen Erkrankung verhindern.

Krebszellen auf der Bremse

Zusätzlich zu den regulatorischen T-Zellen wurden in den letzten Jahren weitere Tarnstrategien des Krebses entdeckt. Hierzu zählen die sogenannten Checkpoints. Dabei handelt es sich um Kontakte zwischen der Tumorzelle und der T-Killerzelle. Im gesunden Körper kontrollieren diese Kontakte das Immunsystem und können T-Killerzellen, wenn nötig, stoppen. Krebszellen nutzen diese Kontrollpunkte zu ihrem Vorteil, um den tödlichen Angriff einer T-Killerzelle abzuwehren. Wissenschaftler haben jetzt zum Gegenschlag angesetzt und Antikörper gegen die Eiweiße der Checkpoints hergestellt. Diese Checkpoint-Hemmstoffe verhindern das Blockadesignal und geben damit der Körperabwehr wieder die Möglichkeit, den Tumor zu attackieren. Der erste Vertreter der neuen Checkpoint-Hemmer ist das Medikament Ipilimumab. Mit dieser Antikörpertherapie werden Patienten mit inoperablem schwarzem Hautkrebs behandelt. Im Durchschnitt spricht jeder fünfte Patient darauf an und überlebt dank des Medikaments um mehrere Monate länger. Noch wirksamer als Ipilimumab scheinen Antikörper gegen den Checkpoint-Mechanismus PD-1 (Programmed Death-1) zu sein. PD-1 blockiert T-Killerzellen durch Bindung an seine Liganden PD-L1 und PD-L2. „Wir finden Liganden des PD-1-Rezeptors tatsächlich auch auf gesun-

den Geweben. Tumoren bilden aber sehr viel mehr davon und können so dafür sorgen, dass die T-Killerzelle – selbst wenn sie in den Tumor einwandert – gar nicht aktiv wird“, erklärt Beckhove. Zwei PD-1-Hemmstoffe sind die Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab. Sie werden bei Patienten mit schwarzem Hautkrebs bereits eingesetzt und derzeit in klinischen Studien zur Behandlung von Nieren- und Lungenkrebs getestet.

Die Immuntherapie mit PD-1-Hemmstoffen ist bei manchen Patienten hochwirksam, kann aber auch während der Therapie ins Gegenteil umschlagen: Das ist der Fall, wenn das Immunsystem so stark aktiviert wird, dass es gegen den eigenen Körper vorgeht. Ob und in welcher Stärke ein Patient solche Autoimmunreaktionen entwickelt, lässt sich derzeit vor der Behandlung leider noch nicht abschätzen. Auch warum die neuen Checkpoint-Hemmstoffe nicht bei allen Patienten wirken, ist unklar. Es könnte unter anderem daran liegen, dass unterschiedliche Organe verschiedene Wege benutzen, um T-Killerzellen in ihrer Aktivität zu steuern. Es bleibt den Wissenschaftlern also nichts anderes übrig, als nach weiteren Checkpoints und deren Inhibitoren zu suchen. Die Forschergruppe um Beckhove hat mittlerweile über 1500 neue Eiweiße für Brust-, Haut- und Bauchspeicheldrüsenkrebs identifiziert, die das Immunsystem beeinflussen. „Zwischen verschiedenen Organen gibt es Überschneidungen bei den gefundenen Kandidaten. PD-1 gehört dazu, aber auch zwei neue Eiweiße konnten wir identifizieren. Das heißt, hier haben wir gemeinsame zentrale Schaltstellen, die therapeutisch interessant sein könnten.“ In Kürze sollen die beiden neuen Eiweißstrukturen in einer klinischen Studie getestet werden. Die Entwicklungen der letzten Jahre haben das Selbstverständnis der Krebsmedizin verändert. Bislang war das restlose Entfernen des Tumors das erklärte Ziel, um ein Überleben zu ermöglichen. Die Beobachtung, dass ein aktiviertes Immunsystem das Tumorwachstum kontrollieren kann, macht nun auch ein Leben *mit* dem Tumor als chronische Erkrankung vorstellbar.

// FRIEDRIKE FELLEBERG

Impfen gegen Krebs

Kann man sich gegen Krebs genauso schützen wie gegen Mumps oder Masern? Wenn von Impfungen gegen Krebs die Rede ist, lohnt es sich, genauer hinzuschauen. Denn es gibt sowohl vorbeugende als auch therapeutische Ansätze.

Eine Impfung gegen Krebs klingt nach der perfekten Strategie im Kampf gegen diese bedrohliche Krankheit: Ein kleiner Piki und das Problem ist gelöst. Obgleich dies für die meisten Krebserkrankungen auf lange Zeit vermutlich nur ein Traum bleiben wird, ist eine vorbeugende Impfung gegen bestimmte Krebsarten schon heute möglich – wenn diese durch Viren ausgelöst werden. Professor Harald zur Hausen, Nobelpreisträger und langjähriger Vorstandsvorsitzender des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ), wies mit seiner Arbeitsgruppe nach, dass humane Papillomviren (HPV) an der Entstehung von Gebärmutterhalskrebs und weiteren Krebsarten beteiligt sind. Inzwischen stehen Impfstoffe gegen einige Typen dieses Virus zur Verfügung: Das Risiko einer Erkrankung sinkt durch die Impfung beträchtlich.

Spuren des Virus entdecken

Hat das Virus allerdings die Zellen bereits infiziert, bleibt eine Schutzimpfung wirkungslos. Solchen Patienten möchte Privatdozentin Dr. Angelika Riemer helfen. Die Leiterin der DKFZ-Nachwuchsgruppe „Immuntherapie und -prävention“ arbeitet an einem HPV-Impfstoff, der nach Ausbruch der Krankheit zum Einsatz kommen kann. „Durch die therapeutische Impfung soll das Immunsystem in einer Weise stimuliert werden, dass es die infizierten Krebszellen erkennt und abtötet“, erklärt Riemer. Dazu müssen die Immunzellen allerdings verräterische Spuren des Virus entdecken. „Die infizierten Zellen präsentieren auf ihrer Oberfläche Bruchstücke des Virus, das in ihnen steckt. Welche Bruchstücke das sind, können wir mit Hilfe einer neu entwickelten Methode herausfinden.“ Bei den Virusbestandteilen, die hier im Fokus stehen, handelt es sich um kurze



Virusbedingte Krebserkrankungen im Fokus: Angelika Riemer und Harald zur Hausen vom Deutschen Krebsforschungszentrum

Eiweißabschnitte. Mit diesen möchte die Immunologin zukünftig Killerzellen gezielt gegen virusinfizierte, entartete Zellen aktivieren.

Die Eiweiße, aus denen das Virus zusammengesetzt ist, sind bekannt. Welche Bruchstücke aber von den infizierten Zellen präsentiert werden, hängt vom Immunsystem des Patienten ab, genauer gesagt von seinen HLA-Molekülen (Human Leukocyte Antigen) auf der Zelloberfläche: Es gibt sie in Tausenden Varianten, welche jeweils unterschiedliche Bruchstücke präsentieren. Jeder Mensch verfügt über eine ganz individuelle Zusammensetzung von

HLA-Molekülen. Angelika Riemer sucht deshalb mit ihrem Team nach Fragmenten des Virus, die Tumorzellen unterschiedlicher Patienten besonders häufig präsentieren. Die Forscherin hat ein Ziel vor Augen: „Wir wollen einen therapeutischen HPV-Impfstoff entwickeln, der unabhängig vom HLA-Typ einsetzbar ist.“ Möglichst viele Erkrankte sollen so von dem Impfstoff profitieren. Mit einer therapeutischen Impfung stünde dann eine neue Therapieform gegen HPV-bedingte Krebsarten zur Verfügung.

// FRANK BERNARD

Natürliche Killerzellen – eine weitere Waffe gegen Tumoren?

Nicht nur unser erworbenes, auch unser angeborenes Immunsystem ist prinzipiell in der Lage, gegen Krebszellen vorzugehen. Die Natürlichen Killerzellen, eine potente „Waffe“ des angeborenen Immunsystems, sind eine der ersten Verteidigungslinien im Kampf gegen Infektionen und Krebs. Wie sie dazu gebracht werden können, Tumorzellen zu bekämpfen, erforscht Adelheid Cerwenka mit ihrer Arbeitsgruppe „Angeborene Immunität“ am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ).

Ähnlich wie T-Killerzellen können Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) entartete, aber auch virusinfizierte Zellen erkennen und abtöten. NK-Zellen gehören zum angeborenen Immunsystem, das der ersten Abwehr gegen eindringende Krankheitserreger und Krebszellen dient. T-Zellen zählen dagegen zum erworbenen Immunsystem, das erst nach Aktivierung und einiger Zeit einsatzfähig ist.

Im Gegensatz zu T-Zellen reagieren NK-Zellen nicht auf spezifische Merkmale auf der Oberfläche von Tumorzellen. Sie werden stattdessen aktiv, wenn sie Tumorzellen oder infizierte Zellen durch fehlende Oberflächenstrukturen erkennen. „T-Killerzellen und Natürliche Killerzellen ergänzen sich“, erklärt Dr. Adelheid Cerwenka – und zwar in Bezug auf den MHC-Klasse I-Komplex (MHC: Major Histocompatibility Complex). Auf diesen „Präsentiertellern“ befinden sich Bruchstücke von Eiweißen aus dem Inneren der Zellen. T-Zellen binden mit ihrem T-Zell-Rezeptor an veränderte Bestandteile auf der Tumorzelle, die von MHC-I-Komplexen präsentiert werden.

„Tumorzellen sind clever, sie versuchen sich vor T-Zellen zu verstecken und produzieren viel weniger MHC-I-Moleküle“, sagt Cerwenka. Solche Tumorzellen entgehen damit den Angriffen der T-Killerzellen. „Aber sie können dann besser von NK-Zellen angegriffen werden.“ Denn Natürliche Killerzellen werden umso stärker aktiviert, je

weniger MHC-I-Moleküle auf der Zelloberfläche von Tumorzellen sind. „So können Tumorzellen mit wenig MHC I, die nicht durch T-Killerzellen angegriffen werden, von NK-Zellen bekämpft werden“, erläutert die Immunologin.

Obwohl verschiedene T-Zell-Therapien durchaus erfolgversprechend sind, wirken sie längst nicht bei allen Patienten. Deshalb sucht man nach alternativen Therapien – „Hoffnungsträger sind hier unter anderem die NK-Zellen“, berichtet Cerwenka. „Unser Forschungsgebiet ist zwar noch jung. Aber die Grundlagenforschung hat in den letzten Jahren enorme Fortschritte zu verzeichnen. Bevor wir allerdings Natürliche Killerzellen gegen Tumoren einsetzen können, gilt es einige Herausforderungen zu meistern“, so Cerwenka. Eine Frage lautet: Wie kann man diese Immunzellen so aktivieren, dass sie über längere Zeit überleben und aktiv bleiben? Denn NK-Zellen werden im Tumor schnell deaktiviert. Zum anderen müssen genügend Zellen in den Tumor einwandern, um etwas ausrichten zu können. „Wir versuchen also, die Qualität und die Quantität der NK-Zellen zu verbessern“, fasst Cerwenka zusammen. „NK-Zellen müssen in die richtige Richtung gepusht werden.“

NK-Zellen nachhaltig aktiviert

Das Problem der nachhaltigen Aktivierung von NK-Zellen haben die Wissenschaftler gelöst. „Bevor wir die NK-Zellen gegen den Tumor ein-



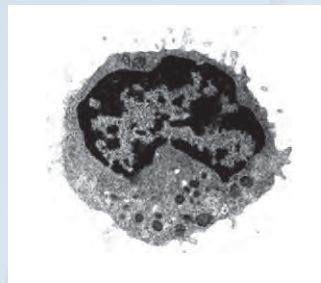
Natürliche Killerzellen werden im Tumor deaktiviert. Adelheid Cerwenka stimuliert im Laborversuch die NK-Zellen mit Immunbotenstoffen, um die nun aktiven Zellen gegen den Tumor einzusetzen.

setzen, stimulieren wir sie im Reagenzglas mit Immunbotenstoffen; sie sind dann länger aktiv“, erklärt Cerwenka. Als erfolgreich erwiesen sich die beiden Zytokine Interleukin-12 und 18. Mäuse mit Hauttumoren oder Leukämien überlebten länger, wenn sie ihre eigenen vorbehandelten NK-Zellen zurück erhielten.

„Die Vorbehandlung hat die NK-Zellen offenbar nachhaltig verändert: Sie produzierten Interferon gamma, überlebten lange und konnten so die Tumoren eindämmen – sowohl den Hautkrebs als auch die Leukämie“, berichtet Cerwenka. Ähnliche Ergebnisse erzielten die Wissenschaftler, als sie menschliche NK-Zellen mit den beiden Immunbotenstoffen behandelten: Mäuse, die menschliche Tumoren trugen, überlebten dank der vorbehandelten menschlichen NK-Zellen ebenfalls länger.

„Die mit Immunbotenstoffen behandelten NK-Zellen haben ganz ähnliche Eigenschaften wie T-Zellen, die zum erworbenen Immunsystem gehören: Sie sind langlebig und besitzen ein Gedächtnis“, erklärt Cerwenka. Das bedeutet, dass die einmal aktivierten NK Zellen über lange Zeit Tumorzellen erkennen und vernichten können.

Als nächsten Schritt plant die Immunologin die Zusammenarbeit mit Pharmafirmen, um Patienten die Therapie mit NK-Zellen zugänglich zu machen. Bereits jetzt übertragen amerikanische Wissenschaftler ihre Erkenntnisse aus der



NK-Zellen zerstören entartete oder virusinfizierte Zellen auf zwei verschiedenen Wegen: Zum einen setzen NK-Zellen zytotoxische Granula an der Zelloberfläche der erkannten Zellen frei und töten diese dadurch unmittelbar. Zum anderen produzieren sie Zytokine. Ein wichtiger Immunbotenstoff, den NK-Zellen gegen Tumorzellen und infizierte Zellen ausschütten, ist Interferon-Gamma (IFN- γ). IFN- γ ist entzündungsfördernd und sorgt dafür, dass weitere Abwehr- und Fresszellen angelockt und aktiviert werden.

Grundlagenforschung in klinische Studien: „Seit Sommer 2014 werden in St. Louis (Texas) Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) für eine Studie rekrutiert. Sie sollen NK-Zellen erhalten, die mit Interleukin-12 und 18 stimuliert wurden.“ In Deutschland laufen dagegen noch keine derartigen Studien. Cerwenka hofft deshalb auf vielversprechende Ergebnisse aus den USA, „... auch wenn diese sicher erst in ein paar Jahren vorliegen werden.“

// MAREN SCHENK

Ein Detail verrät den Feind

Auch die beste Waffe ist nutzlos, wenn man das Ziel nicht kennt. Forscher des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) wollen dem Immunsystem helfen, eine bestimmte Art von Hirntumoren ins Visier zu nehmen. Dabei setzen sie auf ein winziges Detail.

IDH1 R132H – was klingt wie die Modellbezeichnung eines Roboters, steht in der Sprache von Medizinern und Biologen für einen kleinen, aber mitunter folgenschweren Fehler: Der Code besagt, dass sich in einem Eiweißmolekül mit dem sperrigen Namen Isocitrat-Dehydrogenase 1 an Position 132 eine Aminosäure befindet, die der Bauplan dort normalerweise nicht vorsieht. Nur ein einziger von über 400 Bausteinen im gesamten Eiweiß ist falsch, und doch kann das für die betroffene Person fatale Folgen haben. Dann nämlich, wenn diese Veränderung in den Stützzellen des Gehirns, den sogenannten Gliazellen auftritt. Der Fehler in IDH1 kann in diesen Zellen unter Umständen eine Entwicklung einleiten, an deren Ende im schlimmsten Fall eine bösartige Krebserkrankung steht.

Hirntumoren, die von den Stützzellen des Nervensystems ausgehen, fassen Medi-

ziner unter dem Oberbegriff Gliome zusammen. Glücklicherweise sind sie relativ selten. Betroffene sehen sich mit der Situation konfrontiert, dass diese Art von Krebs nur schwer zu behandeln ist. Der Tumor bildet keine klar abgegrenzte Struktur; er breitet sich vielmehr wie ein Pilzgeflecht im Gehirn aus. Meist können die Ärzte das Gliom selbst in einem frühen Stadium nicht vollständig durch eine Operation entfernen, sodass die Erkrankung in vielen Fällen wiederkehrt. Einige Patienten sprechen zunächst gut auf eine Strahlen- oder Chemotherapie an. Und dennoch: Ein Gliom bleibt letztlich eine unheilbare Krankheit. „Es gibt kein Stadium, in dem man sagen kann: Der Tumor ist jetzt sicher weg und kommt auch sicher nicht mehr wieder“, erläutert Professor Michael Platten. Der Mediziner leitet am DKFZ die Abteilung Neuroimmunologie und Hirntumorimmunologie und ist zugleich

als Leitender Oberarzt in der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Heidelberg tätig. Gemeinsam mit einem ganzen Team von Kollegen möchte er eine Therapie für diese Erkrankung entwickeln. Das Immunsystem des Patienten soll dabei die entscheidende Rolle spielen.

Gut und Böse ähneln sich

Wenn die körpereigene Abwehr entartete Zellen bekämpft, steht sie oftmals vor einer komplizierten

Aufgabe: Krebszellen stammen von körpereigenen Zellen ab, daher ähneln sich kranke und gesunde Zellen – Gut und Böse sind nur schwer zu unterscheiden. Die Immunzellen benötigen jedoch zuverlässige Merkmale, anhand derer sie den Feind erkennen können. An diesem Punkt kommt das Enzym IDH1 ins Spiel. Die ursprüngliche, korrekte Version verrichtet in gesunden Zellen ihre Arbeit. In den Tumorzellen des Glioms hingegen weist das Enzym einen charakteristischen Fehler auf – schließlich ist diese Veränderung eine der Ursachen für das verhängnisvolle Schicksal der Zelle. Indem die Krebszelle vom Normalfall abweicht, bietet sie dem Immunsystem einen Angriffspunkt. Denn wie jede andere Zelle spiegelt sie die Vorgänge in ihrem Innern auf ihrer Oberfläche wider. Sie tut dies in Form kurzer Eiweißbruchstücke und gibt damit Immunzellen die Möglichkeit, ihre Gesundheit zu überprüfen. Präsentiert die Tumorzelle unbekannte Fragmente, wird sie beseitigt. Und der Fehler in IDH1 ist fremd; er beruht auf einer Veränderung im Erbgut, die erst im Laufe des Lebens auftritt. Damit gehört der fehlerhafte Abschnitt nicht zu den körpereigenen Strukturen, von denen das Immunsystem weiß, dass es sie nicht attackieren darf.

Die Heidelberger Wissenschaftler gingen zunächst der Frage nach, ob die Tumorzellen das IDH1 R132H-Fragment auch tatsächlich auf ihrer Oberfläche präsentieren. Mit einem eigens entwickelten und inzwischen patentierten Verfahren konnten sie nachweisen,

Bösartige Hirntumoren zurückdrängen: Michael Platten und sein Team möchten das Immunsystem der Patienten gegen ein tumorspezifisches Eiweißmolekül aktivieren, das die Krebszellen auf ihrer Oberfläche präsentieren (rote Punkte im Bild oben).



dass dies zumindest bei einigen Patienten der Fall war. Sie fanden zudem Immunzellen, die sich spezifisch gegen das entartete Eiweißmolekül richteten. Auch wenn die Immunantwort bei den Patienten offenbar nicht effektiv genug war, um den Tumor zu kontrollieren, gibt diese Tatsache den Forschern Hoffnung. „Darauf können wir aufbauen“, bestätigt Michael Platten. „Denn es zeigt, dass das Immunsystem den kleinen Fehler auch wirklich erkennen kann.“

Dem Immunsystem das Ziel zeigen

Die Strategie der Ärzte ist nun folgende: Sie bauen im Labor exakt den Bereich des Enzyms nach, in dem sich der Fehler befindet. Diesen kurzen Eiweißabschnitt, ein sogenanntes Peptid, spritzen sie gemeinsam mit immunstimulierenden Substanzen unter die Haut des Patienten. Über Umwege werden dadurch spezielle körpereigene Immunzellen aktiviert, die das Peptid erkennen. Diese zirkulieren dann durch den Körper und treffen im Gehirn auf die Tumorzellen. Da diese das gleiche Peptid – also den fehlerhaften Abschnitt aus dem Enzym – auf ihrer Oberfläche präsentieren, werden sie von den Immunzellen erkannt und attackiert. Der Mechanismus ähnelt grundsätzlich dem einer Schutzimpfung, allerdings mit dem Unterschied, dass die Krankheit schon ausgebrochen ist. Deshalb sprechen Wissenschaftler in diesem Fall von einer so genannten therapeutischen Impfung, im Gegensatz zu den vorbeugenden Schutzimpfungen. Was in der Theorie nach einer perfekten Strategie klingt, muss sich nun in der Praxis bewähren. Michael Platten und seine Mitarbeiter testeten zunächst an Mäusen, ob ihr Plan tatsächlich aufgeht. „Eine Peptidimpfung ist hier offensichtlich in der Lage, das Wachstum dieser Tumoren zu stoppen“, lautet das Fazit des Arztes. Die Tumoren verschwinden bei den Mäusen allerdings nicht völlig. Warum das so ist, untersuchen die Forscher derzeit. Trotzdem waren die Ergebnisse so vielversprechend, dass Platten nun gemeinsam mit Professor Wolfgang Wick, dem Ärztlichen Direktor der Neurologischen Universitätsklinik Heidelberg und Leiter der Klinischen Kooperations-einheit Neuroonkologie am DKFZ sowie weiteren Partnern in einer aufwendigen klinischen Studie testen wird, ob sie das

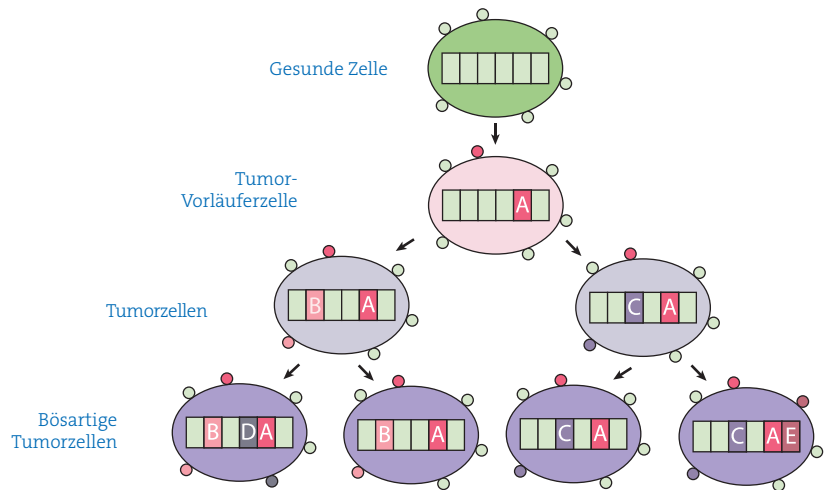
Verfahren auch bei menschlichen Patienten mit einem Gliom anwenden können. Das Deutsche Konsortium für translationale Krebsforschung (DKTK) unterstützt diese anspruchsvolle Aufgabe, an der sich neben mehreren Abteilungen des DKFZ auch das Heidelberger Uniklinikum und weitere DKTK-Partnerstandorte beteiligen. Mit dieser Studie der Phase 1 möchten die Mediziner vor allem zwei wichtige Fragen beantworten: Ruft die

Impfung bei den Patienten tatsächlich eine spezifische Immunantwort hervor? Und: Bringt sie möglicherweise Nebenwirkungen mit sich? Fallen beide Antworten wunschgemäß aus, folgen weitere Studien. Danach werden die Forscher wissen, ob der Code „IDH1 R132H“ für eine erfolgreiche Behandlung von Gliomen steht.

// FRANK BERNARD

Genetische Vielfalt im Tumor – gemeinsame Merkmale finden

Krebs entsteht durch Schäden im Erbgut, sogenannte Mutationen. Bevor eine Zelle die Kontrolle über ihre Vermehrung verliert, sind meist mehrere und vor allem ganz bestimmte genetische Veränderungen notwendig. Oftmals vergehen Jahre oder sogar Jahrzehnte, bis aus der Nachkommenschaft einer gesunden Zelle ein Tumor hervorgeht. Einzelne Tumorzellen weisen dann oft eine große genetische Vielfalt auf.



Durch die Mutation A entsteht zunächst eine Tumor-Vorläuferzelle. Dies ist das initiale Ereignis der Tumorentstehung. Alle Nachkommen der Vorläuferzelle tragen nun diese spezielle Mutation. Tritt eine Mutation erst in einer Tochterzelle auf (Mutationen B und C), weisen nur deren direkte Nachkommen diese Veränderung auf. Dies hat zur Folge, dass Krebszellen innerhalb ein und desselben Tumors ganz unterschiedliche Mutationen tragen können. Da die präsentierten Merkmale (kleine Kugeln) auf den Krebszellen von den genetischen Veränderungen abhängen, sind auch diese von Zelle zu Zelle unterschiedlich. Daraus resultiert folgendes Problem: Analysiert ein Arzt das Erbgut des gesamten

Tumors, wird er dort sämtliche Mutationen finden (A-E). Für eine erfolgreiche Impftherapie muss er allerdings ein Merkmal identifizieren, das auf allen Krebszellen vorhanden ist. Zellen ohne dieses Merkmal werden vom Immunsystem nicht bekämpft. Im dargestellten Fall ist nur das Merkmal, das auf der Mutation A beruht, geeignet: Alle Zellen des Tumors tragen es. Bei einer bestimmten Gruppe von Hirntumoren ist diese initiale Veränderung eine Mutation im Gen für die Isocitrat-Dehydrogenase 1 (IDH1). Forscher des DKFZ konnten das Wachstum des Tumors bei Mäusen effektiv stoppen, wenn sie deren Immunsystem zuvor gegen dieses Merkmal aktivierten.



Zurück ins Leben

Das Protokoll eines Krankheitsfalles

Am Montagmorgen, dem 27. Januar 2014, nimmt Georgios Kessesidis, ein sportlicher junger Mann, auf dem Stuhl vor dem Schreibtisch des Lungenspezialisten Platz. Zwei Monate lang hat er auf diesen Termin gewartet. Ein Blatt Papier und ein Kugelschreiber, erinnert sich Georgios, lagen auf dem Schreibtisch, und der Arzt fragte, was ihn zu ihm geführt habe. Georgios Kessesidis beginnt aufzuzählen, was ihn seit dem Sommer zunehmend beeinträchtigte: körperliche Schwäche, Schwitzen in der Nacht, Husten, Atemnot. Sorgsam notiert der Arzt die Zeichen der Krankheit. Vor drei Wochen, ergänzt der Patient, habe er erstmals Blut gespuckt. Sehr, sehr schlimm sei das für ihn gewesen. Der Arzt habe aufgehört,

Ein erster Gedanke war: „Ach – dann also doch so etwas!“ Und gleich danach der zweite: „Was kann man dagegen machen?“

die Symptome zu notieren und ihn zum Röntgen geschickt. Und dann sei dieses Bild da gewesen, von seiner Lunge, die eine Hälfte ganz weiß. „Ich wusste nicht, wie das auszusehen hat“, sagt Kessesidis. Aber es schien ihm, als sei da etwas zusammengefallen. Der Arzt hat ihn sofort ins Krankenhaus überwiesen. Es könnte Tuberkulose sein, meinte er. Und bei der Verabschiedung habe er hinzugefügt: „Hoffentlich nichts Schlimmeres.“

Georgios Kessesidis, 27 Jahre, erzählt seine Geschichte ruhig, sachlich, nur manchmal macht er eine kleine nachdenkliche Pause. Dass es Krebs sein könnte – daran habe er nie gedacht. Keiner hat daran gedacht. Sein Hausarzt nicht, zu dem er in den Monaten zuvor immer wieder wegen seiner Beschwerden gegangen ist, die Ärzte im Krankenhaus nicht, die er vor seinem Facharzttermin aufgesucht hat. Niemandem wolle er einen Vorwurf machen: „Wenn ich ein Arzt wäre und so einen wie mich vor mir sitzen hätte, käme ich auch nicht auf diesen Gedanken.“ Er sei jung, er spiele Fußball und Basketball und er boxe, er ernähre sich gesund, er rauche nicht und er trinke nicht. Nur selten sei er in seinem Leben krank gewesen, während seiner

dreijährigen Lehrzeit beispielsweise – keine zwei Wochen hat er da gefehlt. Heuschnupfen habe er, okay, aber das sei ja heutzutage nichts Ungewöhnliches. Und deshalb habe man ihn wohl auch zunächst wegen Asthma und – schlimmstenfalls – Bronchitis behandelt. Mit dieser Diagnose sei er zufrieden gewesen, und er habe getan, was ihm die Ärzte sagten. Aber es wurde nicht besser.

Noch am Abend des 27. Januar sei klar gewesen: Es ist keine Tuberkulose. Der Chefarzt persönlich ist zu ihm gekommen und hat es ihm gesagt – und kündigte weitere Untersuchungen an. Nach zwei Tagen kam der Chefarzt erneut. Er habe sich lange Gedanken darüber machen müssen, wie er einem so jungen Menschen so etwas beibringen könne, habe der Arzt das Gespräch begonnen. Und in Georgios Kessesidis keimte erstmals ein Verdacht auf: „Was kann denn so schlimm sein, dass er sich über mich derart den Kopf zerbricht?“

Der Arzt habe dann die Lungenflügel skizziert und die Stellen markiert, wo der Tumor sitzt und wohin er sich ausgebreitet hat. Georgios Kessesidis hat ihm dabei zugesehen, wie er die schwarzen Linien auf das weiße Blatt Papier zeichnete. „Man sieht, man hört, aber man nimmt nichts wahr“, sagt er. Ein erster Gedanke war: „Ach – dann also doch so etwas!“ Und gleich danach der zweite: „Was kann man dagegen machen?“ Irgendwann, im Affekt wohl, habe er gefragt, ob er „liegend oder stehend“ wieder aus diesem Krankenhaus herauskäme. „Stehend“, habe der Arzt geantwortet. „Das war für mich eine Aussage“, sagt Georgios Kessesidis. „Das hat mir gezeigt, dass er mich noch nicht aufgegeben hat.“ Er sei noch keine 30 Jahre alt – und das könne ja wohl noch nicht alles gewesen sein.

Der Tumor erwies sich als nicht operabel. Auch eine Bestrahlung kam nicht in Frage. Zu weit hatte sich die Geschwulst ausgedehnt, das Herz wäre von den Strahlen in Mitleidenschaft gezogen worden. Tochtergeschwülste wurden festgestellt, in den Lymphknoten, am Rippenfell, im Becken. „Mein Tumor hat ganze Arbeit geleistet“, sagt Kessesidis. Nach der medizinischen Einteilung war seine Erkrankung im fortgeschrittenen „Stadium IV“. Anfangs habe er noch nachgelesen,



was sich hinter all den medizinischen Fachbegriffen verberge, denen er sich ausgesetzt sah. Aber es sei dabei immer nur „das größtmöglich Schlechte“ herausgekommen.

Trotz Chemotherapie wächst der Tumor weiter

Was von den herkömmlichen Behandlungsweisen blieb, war die Chemotherapie – Zellgifte sollten die Tumorzellen daran hindern, sich weiterhin auf Kosten gesunder Zellen zu teilen. Vier Chemotherapie-Zyklen brachte Georgios hinter sich, die Haare fielen ihm aus, er fühlte sich sehr schlecht. Dann, im Frühjahr 2014, zeigte sich: Der Tumor war trotz Behandlung weiter gewachsen; Wasser hatte sich in der Lunge angesammelt. Statt der eigentlich geplanten fünften Chemotherapie habe er eine Pleuraldrainage erhalten, berichtet Kessesidis. Er macht eine Pause. Jeden Tag habe er sich selbst mit einem Schlauch das Wasser aus dem Brustkorb ziehen müssen. „Das war der absolute Tiefpunkt“, erinnert er sich. „Die Therapie – die letzte Hoffnung – war weg.“

Er hat sich informiert, woher noch Hilfe kommen könne, wenn „mich die Schulmedizin aufgibt“. Er hat von Pilzen, Tinkturen und Kuren aller Art gelesen – und von einer Patientin, fernab in Kanada, bei der die zwölfte Chemotherapie endlich Erfolg gezeigt habe. Da war er wieder: der Funken Hoffnung. „Ich hätte alles gemacht“, sagt Kessesidis. „Auch diese Radikaldiät, wo man nur noch Wasser trinkt, damit der Tumor verhungert.“ Irgendetwas müsse man ja tun. Was sei die Alternative? Einfach so daliegen und warten, bis man stirbt?

Seine Eltern sind in dieser Zeit nach Griechenland in die Klöster gefahren, um die Priester in der Heimat zu bitten, für ihren Sohn zu beten. „Wir sind sehr gläubig“, begründet Georgios. „Man betet – und hofft auf ein Wunder.“ Das Wunder ist geschehen. So sieht er es und kündigt lächelnd seine „Kurzgeschichte für Gläubige“ an: Eines abends habe seine Freundin zuhause vor der Ikone des Heiligen Blasius gebetet, den man wegen Erkrankungen der Atemwege anrufe, und ihn angefleht, ein Heilmittel für Georgios zu finden. Und am nächsten Morgen, während der Visite, habe Professor Michael Thomas, der Chef der Thoraxklinik in Heidelberg Rohrbach, ihn darüber informiert, dass es da etwas gebe, eine Studie, die gerade im Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen unter der Leitung von Professor Dirk Jäger stattfinde. Er solle sich die Unterlagen dazu einmal ansehen. „Das war wirklich so!“, betont Kessesidis. Für ihn, den Gläubigen, sind das „Zeichen“. Sie haben ihm den Lebensmut zurückgeben.

Eine neue Therapie

„Ich wollte sofort mit der neuen Therapie beginnen“, erinnert sich Georgios. Was er darüber erfuhr, hat ihn fasziniert. Es sei keine neue oder andere Chemotherapie, erklärt er: Sein eigenes Immunsystem werde dazu gebracht, gegen die Krebszellen vorzugehen. Er hat sich intensiv mit dem Verfahren auseinandergesetzt, sich von den Ärzten alles erklären lassen und gelesen, was er darüber finden konnte – auch von den möglichen, unter Umständen sehr ernstesten Nebenwirkungen bis hin zu Nierenversagen und Tod. „Es ist kein Zaubertrank“, unterstreicht er.

Vor der Therapie standen viele Voruntersuchungen. Ein steiniger Weg sei das noch einmal für ihn gewesen. „Es musste alles passen“, begründet Georgios. Nicht jeder komme dafür in Frage. Für ihn hat sich die Situation damals so dargestellt: „Die nehmen mich jetzt in die Studie auf, und ich bekomme noch eine Chance – oder sie schicken mich nach Hause. Und dann sterbe ich.“

Nach einer „gefühlten Ewigkeit“ wurde er darüber informiert, dass er an der Studie teilnehmen könne. „Das, was man dafür sozusagen mitbringen muss“, erklärt Kessesidis, „war in hohem Maße vorhanden.“ So haben es ihm die Ärzte erklärt. Und das sei wohl auch der Grund dafür, dass die Immuntherapie bei ihm so gut angeschlagen habe. Das meinen auch seine Ärzte. Schon zuvor sei er einmal für „irgendwelche neuen Tabletten“ getestet worden, erinnert er sich. Aber die seien überhaupt nicht für ihn geeignet gewesen: „Da passte es nicht.“

Am 10. Juni 2014 erhielt Georgios Kessesidis die erste Infusion. „Es ist eine Flüssigkeit“, beschreibt er. In der sei ein Wirkstoff enthalten, der eine Art Brücke schaffe zwischen den Immun- und den Krebszellen. Den Immunzellen werde es so erleichtert, gegen die bösartigen Zellen vorzugehen. Eine Stunde lang habe er die Infusion erhalten, und noch währenddessen stellten sich Fieber und Schüttelfrost ein. Er wusste das nicht einzuordnen und glaubte, er zittere vor Aufregung, weil er am selben Tag erfahren hatte, dass eine neue Metastase aufgetaucht war. Das Fieber blieb. In der Nacht stieg es auf 40 Grad, erst am nächsten Tag sank es. Den Ärzten habe er das zuerst gar nicht sagen wollen, gesteht Kessesidis. „Ich hatte Angst, dass ich aus der Studie fliege.“ Aber die Studienleiter erklärten ihm, dass sei keine bedenkliche Nebenwirkung, sondern ein gutes Zeichen: Da reagiere etwas, da passiere etwas in seinem Körper.

„Es geht voran“

Seither fährt Georgios alle zwei Wochen 160 Kilometer von Reutlingen, seinem Wohnort, nach Heidelberg und erhält dort seine Infusion. Das Fieber hat sich nicht mehr gezeigt. Nach der dritten Therapie habe er festgestellt, wie es ihm körperlich besser geht – er hustete weniger, der Nachtschweiß blieb aus, die Atemnot wurde geringer. Und das Lungenwasser bildete sich zurück. Schon nach der zweiten Infusion, sagt Georgios, sei diese „schlimme Sache mit dem Schlauch und dem Wasser“ erledigt gewesen. Vor allem das habe ihm gezeigt: „Es geht voran“. Das bestätigten auch die Bilder der Computer- und Magnetresonanztomographen. Nach der dritten Gabe, berichtet Georgios, habe sich der Tumor um nahezu die Hälfte verkleinert – wie ein „Eisberg, der wegschmilzt“.

Er unterbricht seine Erzählung für einen Moment. „Was ist das?“, fragt er. „Ist das Glück? Ist das Zufall? Ist das Gottes Wille?“ Es komme immer ganz darauf an, wie man es sehen wolle. Für ihn passe die Therapie – für andere nicht. Er weiß von Patienten, denen sie nicht hilft, und von anderen, bei denen sich der Erfolg nur vorübergehend einstellt. Das sind auch seine Bedenken, immer noch. Bislang aber sei es bei ihm „immer ein bisschen besser“ geworden. Das spüre er, und das zeigen die Bilder, alle sechs Wochen, „auch wenn es manchmal nur ein paar Millimeter sind“. Vom Haupttumor in der Lunge sei kaum noch etwas zu sehen – selbst die Ärzte könnten nicht sagen, ob das noch verbliebenes Krebsgewebe sei oder ob es sich um Vernarbungen handle. Die Metastase im Becken ist noch da. Bis Juni 2015 wird



Im Rahmen einer klinischen Studie erhält Georgios Kessesidis am Nationalen Zentrum für Tumorerkrankungen (NCT) einen neu entwickelten Wirkstoff. Dieser wird alle zwei Wochen über eine Infusion verabreicht (Bild links). Aufnahmen der Lunge zeigen, dass sich der Tumor im Laufe der Behandlung deutlich verkleinert hat (Bild rechts).

Georgios die Immuntherapie erhalten. Anschließend erfolgen für ein Jahr engmaschige Nachkontrollen. Sollte sich dabei etwas zeigen, erklärt Georgios, werde laut Studienplan ein weiteres Therapiejahr hinzugefügt.

Es geht ihm sehr gut. Er habe keinerlei Beeinträchtigungen – ein bisschen Kondition, ja, die müsse er wieder aufbauen. Er hat vor, mit seiner Freundin, die ihm während der gesamten Krankheitszeit beigestanden hat, nach Istanbul zu reisen, für ein paar Tage. Danach möchte er nach Israel, seine komplette Familie aus Deutschland und Griechenland kommt mit – um im Kloster zu danken. Schritt für Schritt will er wieder zurück in sein altes Leben und dort weitermachen, wo ihn sein Tumor „ausgebremst“ hat: in seinen Beruf als Betriebswirt hineinflinden, arbeiten, heiraten, Kinder haben – später einmal. „Was halt so dazugehört.“

Im Frühjahr haben sich Georgios und seine Freundin standesamtlich trauen lassen. „So Gott will, werden wir in einem Jahr kirchlich heiraten“, sagt Georgios. Das ist ihm wichtig, umso mehr jetzt, nach dieser schweren Zeit. Die Priester hätten ihm immer gesagt: „Lass die Ärzte machen, was sie können. Und vertraue auf Gott, dass er den Rest übernimmt.“ Das habe ihm Halt, Kraft und Zuversicht gegeben. Georgios Kessesidis hat mittlerweile seine eigenen Worte und seine eigene Reihenfolge gefunden: „Ich vertraue Gott – und der Forschung.“

// CLAUDIA EBERHARD-METZGER



Krebs: Pech oder eigene Schuld?

Der renommierte Krebsforscher Bert Vogelstein berichtete kürzlich in der Zeitschrift „Science“, dass Stammzellen maßgeblich an einer Krebserkrankung beteiligt seien: Die Wahrscheinlichkeit, dass Krebs in einem bestimmten Gewebe entsteht, sei höher, je mehr Stammzellen darin vorkommen und je öfter sie sich teilen. Da man die Stammzellen nicht beeinflussen könne, sei eine Krebserkrankung schlicht Pech. Die Weltgesundheitsorganisation widerspricht vehement: Durch Prävention ließe sich mindestens die Hälfte aller Krebsfälle vermeiden. Über Pech und Schuld bei Krebs haben wir mit dem Stammzellforscher Professor Andreas Trumpp (Bild oben rechts) und dem Epidemiologen Professor Rudolf Kaaks (Bild oben links) diskutiert.

— Herr Trumpp, Herr Kaaks, hat man bei Krebs Pech oder ist man selbst Schuld?

TRUMPP: Wie immer liegt die Antwort irgendwo dazwischen. Es sind beide Komponenten, die zusammenspielen. Das wissenschaftlich Neue an der Studie ist, dass es einen verblüffenden Zusammenhang gibt zwischen der Häufigkeit, wie oft Krebs in einem bestimmten Organ entsteht, und der Aktivität der Stammzellen in diesem Organ.

KAAKS: Ich würde ebenfalls sagen: beides. Da spielt ein Zufallsfaktor bestimmt auch eine Rolle. Zugleich belegen epidemiologische Studien eindeutig, dass auch das eigene Verhalten ausschlag-

gebend ist. Es gibt natürlich immer Beispiele von Personen, die viel geraucht haben und trotzdem keinen Krebs bekommen. Oder Menschen, die Lungenkrebs kriegen, obwohl sie nie geraucht haben. Allerdings wissen wir, dass etwa 90 Prozent des Auftretens von Lungenkrebs mit dem Rauchen zusammenhängen. Insgesamt ist da ein großer Zufallsfaktor dabei, aber man kann sein Schicksal auch selbst beeinflussen.

— Warum hat Bert Vogelstein ausgerechnet nach den Stammzellen geschaut?

TRUMPP: Wir wissen, dass Krebs durch verschiedene Genveränderungen

in einer Zelle hervorgerufen wird. Man muss sich vorstellen, dass eine Stammzelle erstens extrem lange lebt – meist so lange wie der ganze Organismus – und zweitens eine einzige Stammzelle mehrere Milliarden Tochterzellen während des Lebens bildet. Trifft nun eine genetische Mutation eine Stammzelle, erben alle Tochterzellen diesen Gendefekt und er landet in Milliarden von Zellen. Dadurch wird sozusagen die Saat des Tumors gelegt. Und je häufiger sich eine Stammzelle teilt, desto häufiger passieren Fehler und es entstehen – per Zufall – Mutationen.

— Wie kann man die Anzahl der Stammzellteilungen überhaupt messen oder berechnen?

TRUMPP: Bert Vogelstein hat dazu keine eigenen Experimente durchgeführt, sondern in der Literatur vorhandene Studien zu Rate gezogen. Nach eingehender Prüfung muss man allerdings sagen, dass in einigen dieser Organe die Stammzellen noch gar nicht ganz genau beschrieben sind und von daher auch ein gewisser Unsicherheitsfaktor besteht, inwieweit die Zahlen wirklich belastbar sind.

— Und das hat Vogelstein verglichen mit dem Lebenszeitrisiko, in diesem Gewebe Krebs zu entwickeln. Wie kann man das berechnen?

KAAKS: Das Lebenszeitrisiko wird aus Krebsregisterdaten errechnet und drückt sich aus als die prozentuale Wahrscheinlichkeit, auf Lebenszeit an einer bestimmten Form von Krebs zu erkranken. Für verschiedene Krebstypen in unterschiedlichen Organen hat Vogelstein die Lebenszeitrisiken mit der Rate der Zellteilungen verglichen. Es ist wichtig festzustellen, dass diese Analyse zwar möglicherweise die Unterschiede des lebenslangen Risikos, Krebs in einem bestimmten Organ zu entwickeln, erklären kann – beispielsweise in der Lunge im Vergleich zum Dünndarm oder Dickdarm. Aber es sagt

nichts aus zum individuellen Risiko für eine bestimmte Krebsart. Da gibt es natürlich ein durchschnittliches Risiko, aber es gibt große Variationen – je nachdem, wie man sich verhält oder ob man eine genetische Veranlagung hat.

— Ist die Anzahl der Stammzellteilungen in einem bestimmten Organ bei allen Menschen gleich?

TRUMPP: Die Anzahl der Stammzellteilungen hängt direkt davon ab, ob sich das Organ in einem gesunden Zustand oder unter Stress befindet. Den Stress können zum Beispiel Infektionen auslösen oder Blutverlust durch eine Verletzung. Das sind Faktoren, die dazu führen, dass die Zellteilung der Stammzellen massiv zunimmt. Das heißt, sie ist wiederum abhängig von bestimmten Umweltfaktoren.

KAAKS: Es ist sehr gut vorstellbar, dass sowohl die Anzahl der Stammzellen als auch die Anzahl der Zellteilungen lebenslang von weiteren Faktoren individuell beeinflusst wird. Das könnte sogar eine mögliche Erklärung dafür sein, dass eine Person für eine bestimmte Krebsart, sagen wir Dickdarmkrebs, ein höheres Risiko hat als eine andere – abhängig von bestimmten Risikofaktoren wie Übergewicht oder Ernährung.

TRUMPP: Wir wissen zum Beispiel, dass chronische Entzündungen immer mit einem erhöhten Krebsrisiko einhergehen.

KAAKS: Genau.

TRUMPP: Durch die Entzündung teilen sich die Stammzellen häufiger, dadurch gibt es mehr Möglichkeiten für Mutationen, mehr Mutationen führen zu mehr Krebs – von daher ist der Zusammenhang zwischen Krebsentstehung und Stammzellteilungen auch in Bezug auf chronische Entzündungen durchaus nachvollziehbar.

— Wenn Entzündungen dafür sorgen, dass sich Krebsstammzellen häufiger teilen, könnte man diese Entzündungen nicht unterdrücken?

KAAKS: Ja. Ein Faktor, der sehr zu chroni-

schen Entzündungen beiträgt, ist Übergewicht. Das Fettgewebe ist dann sehr stark von Makrophagen infiltriert, die dort eine Entzündung hervorrufen, zum Beispiel in der Brust oder rund um den Darm herum. Zugleich werden Entzündungsfaktoren in die Blutbahn ausgeschüttet und können so im gesamten Körper Entzündungsprozesse fördern. Einer der Gründe, warum Übergewicht so stark zum Entstehen von Krebs beiträgt, ist vermutlich gerade diese chronische Entzündung.

— Kann man nicht mit Aspirin die Entzündung unterdrücken? Gibt es nicht sogar schon Ansätze, mit Aspirin Krebs vorzubeugen?

KAAKS: Aspirin ist eine Möglichkeit vorzubeugen. Es ist aber nicht allen zu empfehlen, täglich Aspirin einzunehmen. Eine regelmäßige Einnahme kann Nebenwirkungen haben und zum Beispiel zu Blutungen im Gehirn führen. Ich würde eher sagen: Man soll Übergewicht vermeiden, dann erreicht man Ähnliches.

TRUMPP: Ich glaube, die Autoren hatten wirklich nicht das Ziel, die Prävention infrage zu stellen. Im Gegenteil, sie haben für das Rauchen bei Lungenkrebs oder Sonnenlicht bei Hautkrebs ausdrücklich darauf hingewiesen. Aber sie wollten den Faktor Zufall in den Vordergrund rücken. Das hat natürlich auch zum Ziel, dass es mit dem Stigma – jemand, der an Krebs erkrankt, ist selbst schuld, hätte er mal vernünftig gelebt – so einfach eben auch nicht ist.

KAAKS: Aber sie verkennen ganz einfach die Daten aus der Epidemiologie, die sehr klar dokumentieren, dass es weltweit enorme Unterschiede im Krebsrisiko gibt. Viele der Krebsarten, die bei uns heute häufig sind, waren es in der Vergangenheit nicht und treten in bestimmten Ländern zehnfach seltener auf. Man weiß auch, dass Migranten aus Ländern mit niedrigen Risiken innerhalb von einer oder zwei Generationen ein genauso hohes Risiko tragen, wie die Bevölkerung in dem neuen

Land. Das kann nur durch Verhaltensunterschiede oder Umweltfaktoren bedingt sein. Ich spreche von Brustkrebs, Dickdarmkrebs, Speiseröhrenkrebs und noch einer ganzen Reihe von weiteren Krebsarten.

—Das war ja ein Kritikpunkt an der Studie, dass die häufigen Krebsarten wie Brustkrebs und Prostatakrebs in der Analyse fehlen. Weiß man da nichts über die Stammzellen?

TRUMPP: Es ist tatsächlich so, dass die Anzahl oder die Teilungsrate der Prostatastammzellen noch recht unklar ist. Allerdings stimmt das auch für einige Organe, die sie in ihren Studien mit eingeschlossen haben, und da waren sie weniger kritisch. Die Autoren weisen aber auf Daten hin, dass die Verhütung von Prostatakrebs über Umweltfaktoren wohl nahe Null ist und bei Brustkrebs bei etwa 25 Prozent liegt.

—Herr Kaaks, stimmt es, dass man beim Prostatakrebs das Risiko eigentlich gar nicht beeinflussen kann und bei Brustkrebs nur sehr wenig?

KAAKS: Ich denke nicht, dass das stimmt. Wir wissen für Prostatakrebs, dass es sehr große Unterschiede in den Inzidenzraten weltweit gibt ...

—Bei uns ist das Risiko für Prostatakrebs hoch, wo ist es niedrig?

KAAKS: Viel niedriger ist es zum Beispiel in Südostasien ...

—Obwohl die Menschen dort auch sehr alt werden. Bei uns gilt ja das Alter als Hauptrisikofaktor für Prostatakrebs.

KAAKS: Richtig. Nur verändern sich die Raten auch mit der wirtschaftlichen Entwicklung und mit den Veränderungen im Lebensstil, die damit zusammenhängen. Nun muss ich andererseits zugeben: Wir wissen, dass es Umweltfaktoren gibt, die eine Rolle spielen. Aber welche es sind, haben wir für Prostatakrebs noch nicht eindeutig belegt.

—Beim Herz gibt es ja fast keine Krebsfälle, das Herz ist hier auch nicht aufgeführt. Hat das Herz keine Stammzellen?

TRUMPP: Ja, das ist richtig, es gibt keine wirklich guten Daten, die darauf hinweisen, dass das Herz Stammzellen enthält. Krebs im Herz ist extrem unwahrscheinlich, es gibt nur einige wenige Fälle weltweit. Das passt zu der Idee, dass Stammzellen die Saat des Tumors sind.

—Insgesamt scheint diese Arbeit die Bedeutung der Stammzellen für die Krebsentstehung zu stärken. Beflügelt das jetzt die Forschung an Krebsstammzellen?

TRUMPP: Ja, auf jeden Fall, weil wir inzwischen zumindest bei der Leukämie die ersten Genveränderungen der Stammzellen kennen. Inwieweit sich



dadurch die normale Stammzelle über verschiedene Zwischenstadien zu einer Krebsstammzelle verwandelt, ist natürlich etwas, an dem wir ganz besonders stark interessiert sind.

— Lähmt es die Forschung zur Prävention?

KAAKS: Nein. Das eine schließt das andere überhaupt nicht aus. Das sind nur komplementäre Wahrnehmungen, die gemeinsam von der Stammzellforschung und von der Epidemiologie aus zu einem besseren Verständnis des Entstehens von Krebs führen können. Aus epidemiologischer Sicht wäre es interessant zu wissen, wie die Zahl der Stammzellteilungen durch Lebensstilfaktoren mitbeeinflusst werden kann.

— Zum Schluss die Frage nach dem psychologischen Effekt: Wäre es Ihnen bei einer Krebsdiagnose nicht lieber, wenn der Arzt Ihnen sagt: Sie haben Pech gehabt, als: selber schuld!? Und man sich dann fragen muss: Was habe ich falsch gemacht?

KAAKS: Na ja, ich bin natürlich ein Sonderfall. Ich beschäftige mich schon fast mein ganzes berufliches Leben mit der Frage der Prävention und weiß nur allzu gut, was ich selbst ändern kann. Das soll nicht heißen, dass ich mir jeden Genuss im Leben verweigere und keinen Wein trinke oder auch mal etwas mehr esse als ich sollte. Im Endeffekt muss man in vollem Bewusstsein dieser Faktoren sein eigenes Leben gestalten. Man kann vieles für sich selbst tun. Man soll es aber auch für sich selbst entscheiden. Ich denke, das ist die wichtige Nachricht.

TRUMPP: Das Leben ist voller Zufälle. Ich kann nicht beeinflussen, welche Gene

ich von meinen Eltern mitbekommen habe. Die Mutationen passieren zufällig, weil einfach Kopierfehler im Genom auftreten. Und es ist auch klar, dass gewisse Umwelteinflüsse einen sehr großen Einfluss haben. Sie haben das sehr schön zusammengefasst: Rauchen, Sonnenlicht vor allem als Kind etc. Dann gibt es viele andere Verhaltensregeln, die sich alle paar Jahre ändern und die im Verhältnis zum Zufall nur einen geringen Einfluss auf die Krebshäufigkeit haben. Die Idee – Ich muss mich nur gesund ernähren, dann kriege ich keinen Krebs – ist natürlich totaler Humbug.

KAAKS: Nein, es ist kein Humbug. Man verringert das Risiko. Aber das Lebenszeitrisiko zu sterben, bleibt 100 Prozent. Und da wird Krebs immer eine häufige Ursache bleiben. Das ist richtig.

— Die Frage ist, wann.

KAAKS: Wenn wir Vorbeugen sagen, dann meinen wir in der Epidemiologie in der Tat meist: länger gesünder leben ohne Krebs.

TRUMPP: Ich würde empfehlen, einfach ein ausgewogenes Leben zu führen und Spaß zu haben: Zufall und Vernunft zusammen wird uns allen gut tun.

— Herr Trumpp, Herr Kaaks, vielen Dank für das Gespräch.

Das Interview führte // **STEFANIE SELTMANN**



Stichwort: Antikörper

Antikörper sind Bestandteile des Immunsystems. Entsprechend der griechischen Vorsilbe „anti“ richten sie sich „gegen“ etwas. Gegenstücke sind die sogenannten Antigene. Gewöhnlich sind das körperfremde Strukturen, die sich insbesondere auf der Oberfläche von Krankheitserregern wie Bakterien und Viren befinden. Das Immunsystem erkennt solche fremden Antigene und leitet daraufhin Abwehrreaktionen ein. Dazu zählt häufig die Produktion von Antikörpern gegen das Antigen durch spezialisierte Immunzellen, die sogenannten B-Zellen.

B-Zellen patrouillieren fortwährend durch den Körper auf der Suche nach Antigenen. Um diese zu erkennen, haben sie auf ihrer Zelloberfläche gebundene Antikörper. Diese sind gewissermaßen die Spürnasen der B-Zellen, mit denen sie gefährliche Objekte ausfindig machen. Antikörper haben eine Ypsilon-ähnliche Form – mit einem langen und zwei kurzen Armen. An den beiden kurzen Stücken befinden sich Bereiche, die je nach Antikörper unterschiedlich aussehen und exakt zu einem Antigen passen. Es ist wichtig, dass im Körper nur solche B-Zellen vorkommen, deren Antikörper sich gegen fremde Strukturen richten; sonst droht eine Autoimmunreaktion. Die B-Zellen „lernen“ deshalb während ihrer Entwicklung, körpereigene Stoffe zu ignorieren. Lediglich fremde Antigene werden durch die Antikörper auf der B-Zelloberfläche gebunden. Eine solche Bindung bewirkt, dass die B-Zelle „aktiviert“ wird. Sie beginnt, lösliche Antikörper, die zu dem aufgespürten Antigen passen, in großer Zahl ins Gewebe und Blut zu entlassen. Diese freien Antikörper heften sich nun an die

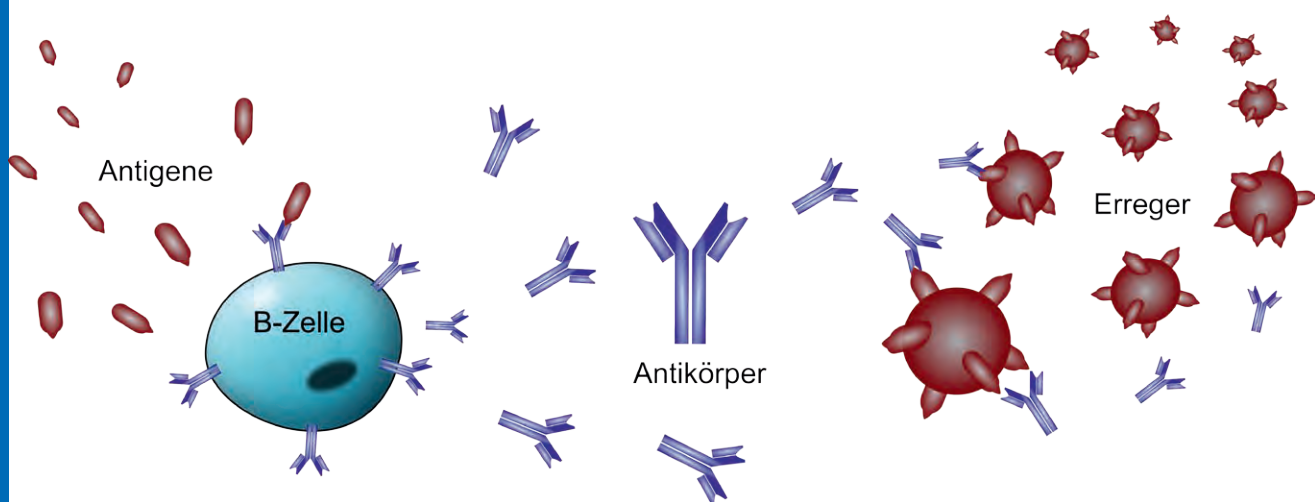
Antigene auf der Oberfläche weiterer Vertreter der krankmachenden Eindringlinge. Das dient gewissermaßen als Markierung: Bestimmten Immunzellen wird hiermit signalisiert, was sie beseitigen sollen.

Trifft das Immunsystem zum ersten Mal auf einen Erreger, werden erst im Laufe der Erkrankung passende Antikörper produziert. Dringt er jedoch abermals in den Körper ein, dann existieren bereits sogenannte B-Gedächtniszellen. Diese beginnen sofort damit, zahlreiche Antikörper gegen den bereits bekannten Angreifer zu produzieren. Das Immunsystem hat sich gewissermaßen das Täterprofil gemerkt und kann augenblicklich handeln. Deshalb wird der Mensch nicht erneut krank – er ist immun.

Dieses Prinzip nutzt man etwa bei einer Schutzimpfung aus. Der Arzt injiziert abgeschwächte oder harmlose Erreger, die nicht zu einer Erkrankung führen. Das Immunsystem aktiviert die entsprechenden B-Zellen, diese erzeugen passende Antikörper und bilden Gedächtniszellen. Infiziert sich der Mensch anschließend mit dem Erreger, verhindert die prompte Reaktion des Immunsystems, dass er erkrankt.

Mittlerweile kann man Antikörper im Labor herstellen, die gezielt an Krebszellen binden. Denn auch Tumorzellen haben auf ihrer Oberfläche Antigene; diese werden jedoch nicht immer als bedrohlich erkannt. Mit passgenauen Antikörpern kann man die Krebszellen beispielsweise markieren. Und im günstigsten Fall spüren Immunzellen dann den Tumor auf und vernichten ihn.

// JANOSCH DEEG



Krebs, du kannst mich mal!

AUTOR:
RODDY DOYLE (2014)

Punk is Dad

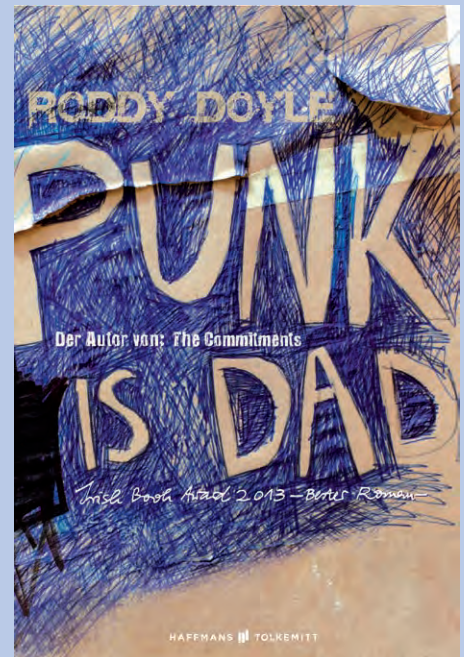
Aus dem Englischen von
Juliane Zaubitzer
Haffmans und Tolkemitt
411 Seiten
ISBN 978-3-942989-73-2
Preis: 21,95 € [D]

„Punk is Dad“ heißt das neue Werk des irischen Kulturauteurs Roddy Doyle: Eine Melange aus Vergnügen und Verzweiflung, aus rebellischem Punk und melancholischem Chanson – oder einfach nur Galgenhumor.

Jimmys Vater ist der Erste, der eingeweiht wird – im Pub bei Bier und Chips und so beiläufig, dass der Leser die Botschaft fast versäumt: Trinkst du noch eins? – Nein, sagt Jimmy. Ich muss noch fahren. – Na schön. – Ich hab Krebs. – Braver Junge. – Ich mein's ernst, Dad. – Ich weiß. Ähnlich wie dieses trockene Bekenntnis bekommt der Leser vieles in dem Roman stakkatohaft um die Ohren gehauen. Hastige Dialoge, die vor Ironie und Sarkasmus überquellen und vieles ungesagt lassen. Kurze Einblicke in Jimmys Innenleben schaffen eine verblüffende Intimität zwischen Leser und Protagonisten.

Jimmy Rabbite war bereits die Hauptfigur von Roddy Doyles Barrytown Trilogie, die vor mehr als 20 Jahren erschien. Im ersten Teil gründete er als Musikproduzent eine Band: The Commitments. Der gleichnamige Roman machte Roddy Doyle zu einem der bekanntesten Autoren Irlands.

In „Punk is Dad“ ist Jimmy nun 47, verheiratet, Vater von vier Kindern, immer noch Musikproduzent. Naja, und er hat Darmkrebs. Das ist zwar beschissen, aber: „Fuck it“. Der angezählte Rocker pflegt nach der schmerzlichen Diagnose weiterhin seinen lässigen Habitus, versucht den frotzelnden und unkonventionellen Familienvater zu geben. Seine derbe Wortwahl und der bissige Humor sind Jimmys Versuch, seiner Krankheit die Bedrohlichkeit zu nehmen. Das funktioniert jedoch nicht immer; vor allem seine Frau und Kinder machen sich ernsthafte Sorgen um ihn. Das kann Jimmy nicht ignorieren. Aber „sentimentaler Scheiß“ ist nun mal nicht seine Sache, und so geht es ihm zumeist „prächtig“. Dass das nicht der Wahrheit entspricht, spürt der Leser – und auch Jimmy – ziemlich schnell. Der Krebs nötigt ihn, Emotionen zu zeigen und diese zu thematisieren. Sein Gefühlsleben ist zwar nur ein Nebenschauplatz – dafür ständig unter-



schwellig präsent, wie das Knistern auf Vinyl im Hintergrund.

Trotz oder vielleicht auch wegen der Krankheit geht es sowohl in Jimmys Berufs- als auch in seinem Privatleben turbulent zu: Während er versucht, seiner Rolle als verheirateter Familienvater gerecht zu werden, verfällt er der zeitlosen Schönheit Imelda, die er noch aus Commitment Zeiten kennt. Gleichzeitig kümmert er sich um Outspan, den ehemaligen Gitarristen der Commitments, der noch schlechter dran ist als er, mit Lungenkrebs im Endstadium. In seinem Musikbusiness läuft es eher mau, bis er eine angeblich bulgarische Band mit seinem Sohn als Frontsänger erschafft, die einschlägt wie eine Bombe. Die zahlreichen, mitunter hektischen Dialoge sind gewöhnungsbedürftig und machen die Lektüre bisweilen etwas mühsam. Lässt sich der Leser aber darauf ein, wird er mitgerissen und eilt gemeinsam mit Jimmy in rasantem Tempo zum Finale. Bei diesem wäre man am liebsten Teil der Geschichte; dann, wenn Jimmy, Outspan und zwei weitere Alttrocker auf einem Festival den Abgesang auf das Leben feiern: Zornig und mitfühlend, bedrückend und lebensfroh, immer komisch und auf jeden Fall anders. Roddy Doyle hat ein kontrastreiches Kunstwerk geschaffen, knapp an Worten, dafür umso reicher an Atmosphäre.



Antikörper statt Wein

Das Deutsche Krebsforschungszentrum hat sich 2012 mit Einrichtungen an insgesamt acht Universitätsstandorten zum „Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK)“ zusammengeschlossen. Ziel ist es, verschiedene Kompetenzen zu vereinen, um Forschungsergebnisse schneller in die klinische Praxis zu bringen. Der Standort Tübingen spielt dabei eine besondere Rolle.

Früher wurde am Schnarrenberg Wein angebaut. Heute noch erinnern Streuobstwiesen und terrassierte Hänge an den einstigen Charme des Hügels. Befindet man sich oben auf der Anhöhe, kann man sich einen Bauern bei der Traubenernte jedoch nur schwer vorstellen: Siebzehn hochmoderne Kliniken drängen sich auf engem Raum. Dies ist das Zentrum des Tübinger Universitätsklinikums. Jährlich werden hier einige hunderttausend Patienten versorgt, und nebenbei wird ausgiebig gelehrt und geforscht: Das Klinikum hat rund 9000 Mitarbeiter, und an der medizinischen Fakultät studieren mehr als 3000 Nachwuchskräfte. Seit Jahren spielt Tübingen eine wichtige Rolle in der Forschung, insbesondere in den Bereichen Onkologie und Immunologie. Diese ausgeprägte Fachkompetenz war für ein international besetztes Gutachtergremium ein

wesentlicher Grund, Tübingen als einen der sieben Partnerstandorte für das DKTK auszuwählen.

Tübingens Kernkompetenzen

Professor Klaus Schulze-Osthoff, Koordinator des Tübinger Standorts, sieht dessen Stärken vorrangig auf dem Gebiet hochauflösender bildgebender Techniken, in der sogenannten RNA-Interferenztherapie sowie in der personalisierten Immuntherapie bei Krebs. Zu den bildgebenden Diagnosemethoden zählt etwa eine kombinierte Technik aus Positronenemissionstomografie und Magnetresonanztomografie, kurz PET-MR, die hochaufgelöste Aufnahmen aus dem Inneren des Körpers liefert. Die Ärzte können damit molekulare Prozesse im menschlichen Organismus in Echtzeit verfolgen. Mit der RNA-Interferentechnologie wiederum werden bestimmte Gene gezielt an- oder ausgeschaltet. In Tübingen hat man bereits begonnen, diese Technologie in Patientenstudien zu übertragen. Ziel ist es, etwaige Krebsgene zu identifizieren, um neue effektive Tumorthérapien zu entwickeln. Denn darauf legen die Wissenschaftler aus Tübingen großen Wert: Die Erkenntnisse aus der Forschung sollen zügig den Betroffenen zu Gute kommen – insbesondere gilt das für die



Das Areal des Tübinger
Universitätsklinikums
auf dem Schnarrenberg.

individualisierte Immuntherapie. Helmut Salih, DKTK-Professor für Translationale Immunologie, entwickelt gemeinsam mit anderen Wissenschaftlern immuntherapeutische Strategien bei Krebs. Solche neuartigen Behandlungsmethoden sind dringend erforderlich, meint Salih, denn: „Konventionelle Therapien vernichten nicht nur Krebszellen, sondern schädigen auch gesundes Gewebe und verursachen deshalb starke Nebenwirkungen. Das zweite und aus meiner Sicht vielleicht noch größere Problem ist, dass bei all diesen konventionellen Methoden nicht alle Tumorzellen restlos eliminiert werden.“

Immuntherapie im Vorteil

Genau das erhoffen sich Ärzte und Forscher von einer erfolgreichen Immuntherapie: Im Idealfall werden gesunde Zellen verschont und gleichzeitig alle Krebszellen vollständig entfernt. Letzteres ist enorm wichtig, wie Salih betont: „Bleibt eine minimale Resterkrankung zurück, führt das häufig zu einem Wiederauftreten des Krebsleidens.“ Gegenüber bisherigen Ansätzen wäre die neuartige Heilmethode also klar im Vorteil. Allerdings ist sie noch lange nicht ausgereift: So sprechen etwa lediglich 20 Prozent der Patienten auf eine Immuntherapie an und teilweise kommt es zu starken Nebeneffekten. Außerdem wirkt diese Therapieform bei vielen Krebsarten gar nicht. Die Gründe dafür sind unklar.

Das möchte Professor Hans-Georg Rammensee ändern. Der Leiter des DKTK-Forschungsprogramms Tumorimmunologie und Immuntherapie erforscht mit seinem Team, wie das Immunsystem Bedrohungen erkennt und beseitigt. In den meisten Fällen arbeitet es sehr zuverlässig, doch manchmal reagiert es zu stark – etwa bei Autoimmunerkrankungen – oder es versagt, zum Beispiel bei Krebs. Um dem Immunsystem auf die Sprünge zu helfen, entwickeln die Tübinger Wissenschaftler unter anderem Antikörper, die

an die Krebszellen binden und sie so markieren. Anhand dieser Kennzeichnung können Immunzellen die veränderten Zellen identifizieren und schließlich beseitigen. Allerdings fehlen für den Großteil der Tumorzellen noch die entsprechenden spezifischen Antikörper. Diese bis zur Anwendungsreife zu entwickeln dauert viele Jahre, mitunter bedingt durch strenge Auflagen, die für die Herstellung der Stoffe gelten, und die normalerweise nur große Pharmakonzerne erfüllen können.

Antikörper selbst herstellen

Um den Prozess zu beschleunigen, hat man in Tübingen eine für deutsche Universitäten einmalige Einrichtung aufgebaut: das Zentrum für Good Manufacturing Practice (GMP). Dort können Mitarbeiter neu entwickelte Stoffe, etwa Antikörper, für eine klinische Studie in großer Menge und in der erforderlichen Reinheit produzieren. So lassen sich wissenschaftliche Erkenntnisse deutlich rascher in die klinische Praxis bringen.

Auf das GMP-Zentrum in Tübingen dürfen alle DKTK-Standorte zugreifen, und die hier produzierten Substanzen können in gemeinsamen Studien eingesetzt werden – beispielsweise für die Entwicklung von Impfstoffen gegen verschiedene Krebsarten. So erleichtern die gute Infrastruktur und enge Kooperation im Konsortium den Fortschritt in der translationalen Krebsforschung. Es dürfte also durchaus im Interesse des Patienten sein, dass die Trauben auf dem Schnarrenberg der Medizin gewichen sind. Unabhängig davon ist das vermutlich die bessere Option, denn die Bodenqualität taugt angeblich nicht zur Herstellung erstklassigen Weins.

// JANOSCH DEEG

Klaus Schulze-Osthoff,
Koordinator des Tübinger
Standorts

Mitarbeiter in einem Labor
des Zentrums für Good
Manufacturing Practice
(GMP). Hier werden Anti-
körper unter strengen
Reinheitsvorschriften
produziert.



einblick for kids!



Das ist **Harry,**
unser Forschungsgeist.

Er erklärt Euch in jedem Heft, wie
Wissenschaft funktioniert.
Heute geht es um das
Lichtmikroskop.

Wie funktioniert ein **Lichtmikroskop?**

Manche Dinge sind so klein, dass Du sie mit bloßem Auge nicht sehen kannst. Bakterien zum Beispiel. Das sind winzige Lebewesen, die unter anderem in unserem Darm vorkommen und dabei helfen, unser Essen zu verdauen. Einige Bakterien können aber auch krank machen. Entdeckt hat sie Antoni van Leeuwenhoek vor über 300 Jahren in einem Tropfen Teichwasser mit einem selbst gebauten Lichtmikroskop. Der Name kommt aus dem Griechischen und verrät schon, was es kann: „Mikro“ heißt klein und „skop“ kommt von sehen: Es macht kleine Dinge sichtbar – also beispielsweise Bakterien – mithilfe von speziell geschliffenen Glasscheiben, den Linsen. Das funktioniert wie bei einer Lupe. Nur sind in einem Mikroskop besonders stark vergrößernde Linsen eingebaut, manchmal sogar zwei. Eine befindet sich im Okular, das ist das Teil, in das man hineinschaut. Die andere Linse ist im Objektiv, das auf das Objekt, das man untersuchen möchte, gerichtet ist. Wird das Objekt dann von unten mit Licht angestrahlt, können wir Dinge bis zu 1.500 Mal größer sehen, als sie eigentlich sind. Eine tolle Erfindung!

// TANJA KÜHNLE



Malen nach Punkten

Male alle Flächen mit einem Punkt komplett aus. Verwende dazu am besten einen schwarzen Filzstift. Was kannst du entdecken?



Gewinnspiel

Schicke das Lösungswort, Dein Alter und die Postadresse Deiner Eltern an einblick@dkfz.de und gewinne eine von 5 Mini-Taschenlampen. Einsendeschluss ist der 31. Juli 2015.

Der Gewinn ist nicht übertragbar oder austauschbar. Eine Barauszahlung ist ausgeschlossen. Die Gewinner werden schriftlich benachrichtigt. Die personenbezogenen Daten werden ausschließlich zur Abwicklung des Gewinnspiels verwendet und nicht an Dritte weitergegeben. Veranstalter des Gewinnspiels ist das Deutsche Krebsforschungszentrum. Der Rechtsweg ist ausgeschlossen.

Wir haben für Euch nachgefragt: **Wie war es bei der Prinzessin, Professor Hell?**

— Herr Professor Hell, was haben ihre Kinder gesagt, als sie erfahren haben, dass Sie den Nobelpreis bekommen haben?

Tja, das war witzig, denn ich hatte ein paar Wochen vorher vom norwegischen König einen anderen Preis überreicht bekommen. Da waren alle drei auch beim Bankett dabei und hatten schon eine Vorstellung davon, wie es ist, wenn Papa einen großen Preis bekommt. Die Freude nach der Bekanntgabe war zunächst verhalten: „Wieder ein Ereignis, wo man sich gut benehmen muss.“ oder „Jetzt wieder einen Knicks bei einem König machen.“ Aber sie waren auch aufgeregt, „richtige Prinzen und Prinzessinnen“ kennenzulernen.

— Wollen Ihre Kinder auch Wissenschaftler werden?

Ja, das sagen sie noch – speziell Physiker.



Stefan Hell ist Physiker. Er hat ein Mikroskop entwickelt, mit dem man sehr, sehr kleine Dinge beobachten kann – sogar einzelne Bestandteile einer lebenden Zelle. Für diese Erfindung hat der Forscher 2014 den Nobelpreis bekommen. Seine drei Kinder waren bei der Preisverleihung in Stockholm mit dabei.

— Die beiden Jungs gehen zur Schule. Welches sind ihre Lieblingsfächer?

Sport natürlich und Sachunterricht mögen auch beide. Ferien sind aber auch für sie das Größte.

— Sie haben beim Nobelpreis-Abendessen neben der schwedischen Prinzessin Madeleine gegessen. Worüber haben Sie gesprochen?

Prinzessin Madeleine war eine sehr angenehme Gesprächspartnerin. Wir haben uns auf Englisch über Kinder und Kindererziehung ausgetauscht. Sie versteht aber auch Deutsch sehr gut.

— Haben Sie auch mit Königin Silvia gesprochen? Sie stammt ja aus Deutschland.

Ja, ich saß beim Abendessen im Schloss neben Ihrer Majestät. Wir haben uns über ihre Zeit in Düsseldorf und Heidelberg unterhalten und ich habe ihr auch aus meiner Zeit in Heidelberg und Göttingen erzählt.

— Was wollten Sie als Kind werden?

Astronaut oder Wissenschaftler.

— Hatten Sie zu der Zeit schon ein eigenes Mikroskop?

Nein. Mikroskopieren hat mich nie interessiert. Das war mir zu kleinteilig und fitzelig.



*Echte
Prinzessin – echter
Nobelpreisträger!*

— Wie teuer ist das Mikroskop, das Sie entwickelt haben?

Das preisgünstigste Mikroskop mit höchster Auflösung fängt zurzeit bei 199.000 Euro an.

— Sie sind jetzt berühmt. Werden Sie auf der Straße angesprochen? Um Autogramme gebeten?

Ja, das kommt jetzt doch häufiger vor, als ich gedacht hab. Einerseits ist es nett, andererseits wünscht man sich manchmal, ganz normal einkaufen oder ausgehen zu können. Wie jeder andere auch.

Das Interview führte // **STEFANIE SELTMANN**



Preise und Auszeichnungen



Professor Stefan Hell, Direktor am Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie in Göttingen und gleichzeitig Abteilungsleiter am DKFZ, durfte sich 2014 gleich zweimal freuen: Gemeinsam mit zwei Kollegen erhielt er für seine Entwicklung der STED-Mikroskopie den Nobelpreis für Chemie. Schon im Mai hatte er den mit einer Million US-Dollar dotierten Kavli-Preis für Nanowissenschaften erhalten.

Professor Peter Lichter erhielt die Johann-Georg-Zimmermann-Medaille für sein Lebenswerk. Der Forscher überzeugte die Jury durch seine bahnbrechenden Erkenntnisse in der Genforschung und zu grundlegenden Mechanismen der Krebsentstehung. Die Medaille gehört zu den höchsten Auszeichnungen in der Krebsforschung in Deutschland.



Dr. Ina Oehme und **Dr. David Jones** vom DKFZ haben den mit 10.000 Euro dotierten Forschungspreis der Kind-Philipp Stiftung erhalten. Die beiden Forscher wurden für ihre Arbeiten zu besonders schwer behandelbaren Tumoren im Nervengewebe und Gehirn von Kindern ausgezeichnet. Oehme durfte sich zusätzlich über den mit 20.000 Euro dotierten Hector-Forschungspreis Onkologie 2014 freuen.

Die Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München verlieh **Professor Otmar D. Wiestler**, Vorstandsvorsitzender des DKFZ, die Ehrendoktorwürde. Diese Auszeichnung würdigt insbesondere die Verdienste von Wiestler um die Entwicklung der Translationalen Krebsforschung am Standort München.



Professor Hellmut Augustin (links) und **Professor Roland Eils** (rechts) wurden für die herausragende Art und Weise, mit der sie sich für den Forschungsstandort Heidelberg eingesetzt haben, mit dem „Heidelberg Molecular Life Sciences Investigator Award“ belohnt. Der Preis umfasst Forschungsmittel über 100.000 Euro.

Professor Wolfgang Wick, Direktor der Neurologischen Universitätsklinik Heidelberg und Leiter der Klinischen Kooperationsseinheit Neuroonkologie im DKFZ, hat den Translationalen Teil des Deutschen Krebspreises erhalten. Mit dem Preis würdigt die Deutsche Krebsgesellschaft Wicks Beiträge zur Entwicklung innovativer Therapien gegen Hirntumoren.



Impressum

29. Jahrgang, Ausgabe 1/2015, ISSN 0933-128X

Herausgeber:

Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Verantwortlich:

Dr. Stefanie Seltmann

Abteilung für Presse- und Öffentlichkeitsarbeit

Redaktion:

Frank Bernard, Dr. Friederike Fellenberg

An dieser Ausgabe haben außerdem mitgearbeitet:

Laura Brockschmidt, Dr. Janosch Deeg, Claudia Eberhard-Metzger, Tanja Kühnle, Maren Schenk, Birte Seiffert

Gestaltung und Produktion:

Freie Kreatur

Andreas Mitterer, Petra Winkelmeier

Druck:

Laub GmbH & Co KG, Elztal-Dallau

Abonnement: Sie können die Zeitschrift „einblick“ kostenlos abonnieren unter www.dkfz.de/einblick. Das Heft erscheint zwei- bis dreimal pro Jahr.

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) 6221-42 28 54

Telefax: +49 (0) 6221-42 29 68

E-Mail: einblick@dkfz.de

www.dkfz.de/einblick

Bildnachweis:

Titelbild: adventtr/iStock photo

Innenteil: Brigitte Engelhardt/DKFZ (S. 2), Tobias Schwerdt (S. 3 oben links und oben Mitte, S. 8-11, S. 15, S. 17 oben, S. 20-23, S. 24-27, S. 31 unten links, S. 34 obere Reihe rechts, mittlere Reihe rechts, untere Reihe Mitte), Peter Fellenberg (S. 3 oben rechts, S. 32), selvanegra/iStock photo (S. 3 unten, S. 12-13), pixabay.com (S. 4 oben, S. 7), Affirmed (S. 4 unten), Lutz Langbein/DKFZ (S. 5 oben), Medienzentrum des Universitätsklinikums Heidelberg (S. 5 unten, S. 34 untere Reihe rechts), Janosch Deeg/DKFZ (S. 7 (Grafik), S. 13 (Grafik), S. 16-17 (Hintergrund), S. 28), Dirk Jäger/DKFZ (S. 14), J. H. Phillips und L.L. Lanie (S. 17 unten), Michael Platten/DKFZ (S. 18 oben), Bettina Gentner/Medienzentrum des Universitätsklinikums Heidelberg (S. 18 unten), Frank Bernard/DKFZ (S. 19), Haffmanns und Tolkemitt (S. 29), Manfred Grohe/Universität Tübingen (S. 30), Universität Tübingen (S. 31 unten rechts), Xiaojun Xu (S. 3, 32 und 33 Forschergeist „Harry“), Rätsel-Krüger GmbH (S. 32 Rätselbild), dpa Picture-Alliance (S. 33 oben und unten rechts), Irene Böttcher-Gajewski/Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie (S. 33 unten links), Bernd Schuller/Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie (S. 34 oben links), DKFZ (S. 34 mittlere Reihe links und Mitte, untere Reihe links)

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

Auf unseren Internetseiten können Sie zudem unseren **RSS Feed** abonnieren. Darüber hinaus finden Sie das DKFZ auch auf **Facebook** 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 HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT

50 Jahre – Forschen für
ein Leben ohne Krebs

Spendenkonto

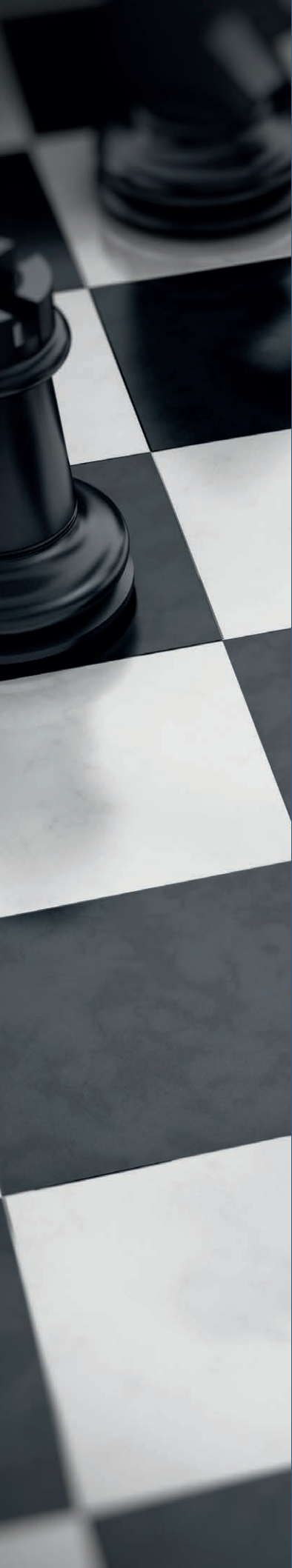
IBAN: DE98 6725 0020 0005 0000 50

BIC: SOLADES1HDB

Kontakt

Elisabeth Hohensee, Tel. 06221 42-2848,
spenden@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



50 Jahre – Forschen für
ein Leben ohne Krebs