

cancer stem cells

Computational stem cell biology
Stem cells
regenerative therapies
disease modeling
Stem cells
development
Somatic stem cell
disease modeling
re-programming
Pluripotency
diseases
Pluripotency
development
drug development
diseases
Pluripotency
regenerative therapies
Somatic stem cell
re-programming
drug development
disease modeling
cancer stem cells

Krebszelle der Niere nach der Hemmung eines Proteins der Zellteilung

Stammzellen in Krankheiten (Krebsstammzellen)

Die Keimstätten

von Tumoren im Visier

Das Konzept der Krebsstammzelle hat in den vergangenen Jahren in der Medizin Karriere gemacht. Immer mehr Forscher sehen in seltenen, bösartigen Stammzellen den Schlüssel zum Verständnis der Biologie vieler Tumoren – und den Grund für deren erneutes Auftreten nach vermeintlich erfolgreicher Krebstherapie. An zahlreichen Einrichtungen in Deutschland nehmen Forscher Krebsstammzellen ins Visier. Eine eigene GSCN-Fachgruppe will die international stark beachtete Expertise hierzulande weiter bündeln und den Weg für wirkungsvolle Therapien ebnen.

In vielen Tumoren unterscheiden sich die entarteten Zellen voneinander. Wie in einem hierarchischen Gefüge existieren in manchen Tumoren außergewöhnliche Zellen, die – hier für die Betroffenen äußerst unliebsame – Stammzeleigenschaften besitzen. Diese seltenen Zellen sind immer stärker ins Visier der Krebsforschung geraten: Viele Wissenschaftler sehen in Krebsstammzellen (Cancer Stem Cells, CSCs) den Schlüssel, um die heimtückische Natur von Tumoren zu verstehen. Sie helfen zu erklären, weshalb Zellen zu wuchern und zu streuen beginnen. Und wieso Krebs selbst nach anfangs erfolgreich erscheinenden Therapien wieder aufflammt.

Ursache verschiedener Tumorformen

„Seit das Krebsstammzell-Konzept bei Leukämien erkannt wurde, wird immer klarer, dass es auch bei zahlreichen soliden Krebsformen wie Karzinomen eine Rolle spielt“, sagt Andreas Trumpp. Der Präsident des German Stem Cell Network (GSCN) ist Initiator der GSCN-Fachgruppe „Stammzellen in Krankheiten“. In Heidelberg leitet Trumpp eine eigene Abteilung zu „Stammzellen und Krebs“ am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ). Hier sind mehrere Arbeitsgruppen damit beschäftigt, grundlegende Aspekte der Biologie von Krebsstammzellen aufzudecken. Weitere DKFZ-Forscher sind CSCs bei verschiedenen Krebsformen auf der Spur: Hanno Glimm untersucht deren Entstehung bei Darmkrebs und Ana Martin-Villalba entwickelt Strategien, diese im Glioblastom zu vernichten. Wichtige Fragen, die sich die Forscher stellen:

Wie entstehen CSCs in den verschiedenen Krebsarten? Wie treiben sie die Tumorentwicklung voran? Wie lassen sie sich aufspüren?

Die Überlebenstricks aushebeln

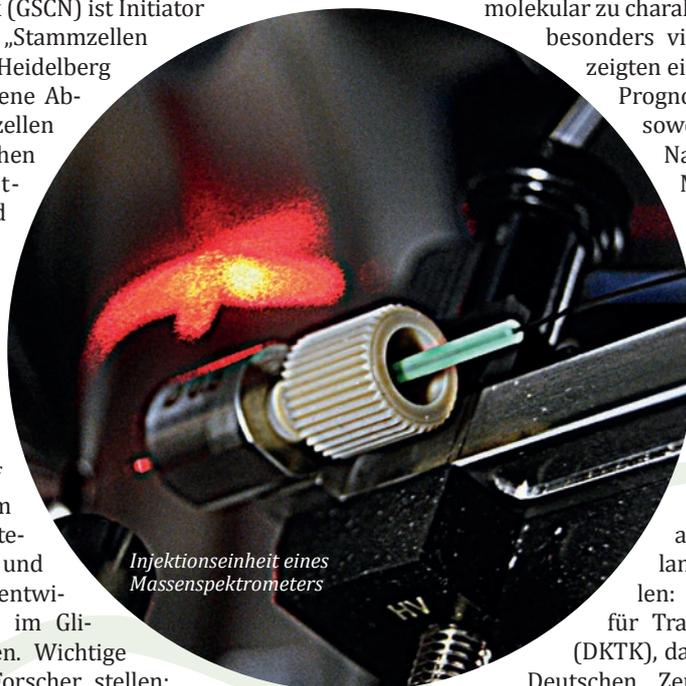
Die für die Krebsmedizin wohl wichtigste Eigenschaft von CSCs: Sie entziehen sich durch bestimmte Überlebenstricks den Attacken herkömmlicher Radio- oder Chemotherapien. Diese Resistenzen gelten als Hauptgrund, warum sich die Krankheit nicht heilen lässt und Patienten nach vermeintlich erfolgreicher Therapie Rückfälle erleiden.

Mit seinem Team ist Trumpp unter anderem diesen Überlebenstricks auf der Spur. Bei einem Leukämie-Mausmodell hat er mit Marieke Essers sogenannte „schlafende“ Krebsstammzellen entdeckt. „Wir können sie mithilfe bestimmter Zytokine unter Stress setzen und damit aufwecken. Die Zellen beginnen, sich zu teilen, und werden so anfällig für eine Chemotherapie“, erläutert Trumpp. Daraus ergeben sich Ansätze für eine effektive Kombinationstherapie, die die Heidelberger in die klinische Praxis tragen möchten. Trumpp ist auch Geschäftsführer von HI-STEM gGmbH, dem Heidelberger Institut für Stammzelltechnologie und Experimentelle Medizin. Zusammen mit Partnern aus der Klinik konzentrieren sich hier Nachwuchswissenschaftler auf die anwendungsorientierte, klinische Erforschung von Tumor- und Metastasen-Stammzellen. So ist es ihnen gelungen, im Blut von Brustkrebspatientinnen zirkulierende Metastasen-induzierende Stammzellen (Metastasis-inducing Cancer Stem Cells, MICs) nachzuweisen und diese molekular zu charakterisieren. Patientinnen mit

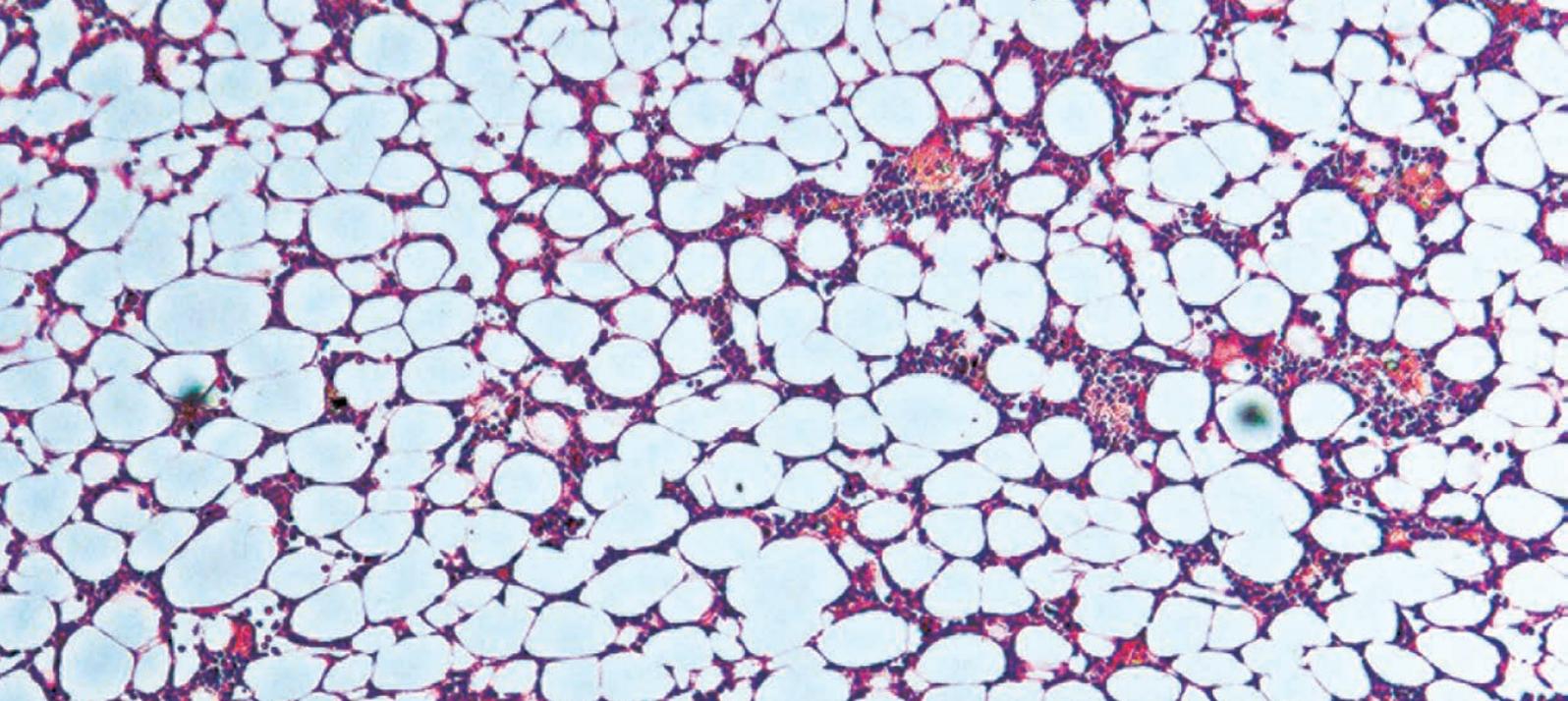
besonders vielen dieser Zellen im Blut zeigten eine deutliche verschlechterte Prognose. Diese Arbeiten könnten sowohl zur Entwicklung von Nachweismethoden solcher MICs im Blut führen und bieten auch neue Ansatzpunkte für die Entwicklung von Medikamenten bei metastasiertem Brustkrebs.

Forschungsnetzwerk zu Krebsstammzellen

Noch eine weitere Einrichtung platziert Heidelberg als wichtigen Knotenpunkt auf die deutsche Forschungslandkarte für Krebsstammzellen: Das Deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), das eines der insgesamt sechs Deutschen Zentren für Gesundheitsfor-



Injektionseinheit eines Massenspektrometers



Gewebeschnitt einer aplastischen Anämie

schung ist. Hier gibt es auch ein von Heidelberg aus koordiniertes translationales Forschungsprogramm „Stem Cells in Oncology“. Darin sind Spezialisten aus sieben Topzentren miteinander vernetzt: neben Heidelberg sind es Forschergruppen aus Berlin, Dresden, Frankfurt/Mainz, Freiburg, München, Tübingen und Essen/Düsseldorf. An diesen Standorten wird bereits sehr intensiv daran gearbeitet, die Eigenschaften und mögliche Strategien gegen Krebs- und Metastasen-Stammzellen zu beleuchten. Am Universitätsklinikum in Freiburg erforscht das Team von Thomas Brabletz, Co-Initiator der GSCN-Fachgruppe, das Stammzellkonzept bei soliden Krebsformen. Die Biomediziner interessiert, wie im Magen-Darm-Trakt Tumore entstehen und welche molekularen Veränderungen eine Krebszelle hier dazu bringen, im Körper auf Wanderschaft zu gehen. Besonders in den Blick genommen hat auch sein Team die sogenannten MICs. In Pionierarbeiten haben die Freiburger Forscher gezeigt: In solchen Zellen werden bestimmte embryonale Entwicklungsprogramme reaktiviert. Sie verleihen den Krebsstammzellen eine abnorme Beweglichkeit, die es ihnen erlaubt, sich im Körper auszubreiten. Auf die Rolle von Stammzellen bei Brustkrebs und auf gezielte Behandlungsstrategien hat es in Freiburg auch Jochen Maurer abgesehen. Das Team von Gabriele Niedermann wiederum beschäftigt sich mit diagnostischen Verfah-

ren, mit denen sich Tumorstammzellen im Patienten gezielt sichtbar machen lassen, ohne dass ein Eingriff nötig ist.

Suche nach dem molekularen Fingerabdruck

In Frankfurt am Main gibt es gleich mehrere klinische Forschungseinrichtungen, die Krebsstammzellen auf die Spur kommen wollen. Sie sind als Partner am LOEWE Zentrum für Zell- und Gentherapie beteiligt, das vom Land Hessen gefördert wird. Am Frankfurter Universitätsklinikum studiert das Team von Michael Rieger molekulare Abläufe und Entscheidungen in Stammzellen bei Leukämien, aber auch bei Brust- und Dickdarmkrebs. Wissenschaftler um Hubert Serve von der Klinik für Hämatologie und Onkologie erforschen Leukämienstammzellen und Florian Greten am Georg-Speyer-Haus untersucht Nischen, also das zelluläre Umfeld im Gewebe, in dem Dickdarmkrebs seinen Ursprung nimmt. Frank Buchholz hat an der TU Dresden einen Forschungsfokus auf wichtige molekulare Schalter gelegt, die eine Zelle in eine Krebsstammzelle verwandeln können. Juniorprofessorin Anna Dubrovskaja vom Dresdner Onkologischen Zentrum für Strahlenforschung ist hingegen dabei, den molekularen Fingerabdruck von Krebsstammzellen zu entschlüsseln und so neue Biomarker zu identifizieren.

Foto: HI-STEM/ Michael Milsom

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg, eine Einrichtung der Helmholtz-Gemeinschaft, ist die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland.

Über 1000 Wissenschaftler erforschen, wie Krebs entsteht, erfassen Risikofaktoren und entwickeln neue Methoden für Prävention, Diagnose und Therapie von Krebserkrankungen. Zahlreiche Arbeitsgruppen, befassen sich mit normalen Stammzellen, Krebsstammzellen oder der Stammzellnische. Ziel ist es, die Ausgangszellen von Tumoren und Metastasen zu identifizie-

ren und gezielt zu vernichten. Gemeinsam mit der Dietmar Hopp Stiftung ist das DKFZ Gesellschafter des Heidelberger Stammzellinstituts HI-STEM gGmbH und richtet alle zwei Jahre das internationale Heinrich Behr-Symposium zu „Stammzellen und Krebs“ aus, das renommierte Experten aus aller Welt anzieht.

Gemeinsam mit dem Universitätsklinikum Heidelberg hat das DKFZ das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) eingerichtet, in dem vielversprechende Ansätze aus der Krebs- und Stammzellforschung in die Klinik übertragen werden.

dkfz.

DEUTSCHES
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT

50 Jahre – Forschen für
ein Leben ohne Krebs



Deutsches Krebsforschungszentrum

Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg

www.dkfz.de

In München beschäftigt sich Irmela Jeremias Team am Helmholtz Zentrum damit, wie sich Leukämiestammzellen in den programmierten Zelltod treiben lassen und lotet Behandlungsstrategien gegen die akute lymphatische Leukämie aus. Heiko Hermeking von der Ludwig-Maximilians-Universität erforscht die molekularen Schalter und Signale, die eine gesunde Zelle entarten lassen.

Eine Bildung von Metastasen möglichst früh erkennen, nämlich durch Aufspüren einzelner im Blut zirkulierender Tumorzellen, ist die Spezialität der Forscher um Klaus Pantel vom Uniklinikum Hamburg-Eppendorf. Am Institut für Tumorbiologie hat sein Team eine Methode entwickelt, mit der selbst einzelne Tumorzellen im Blut und im Knochenmark aufgespürt werden können, um dann ihr molekulares Profil zu ermitteln. Solche Tests helfen dabei, effektivere Therapie für den Patienten zu finden. Auch Krebsstammzellen, so haben Forscher gezeigt, altern. Ist das ein Grund dafür, dass sie resistent gegenüber Chemo- oder Radiotherapien werden? Dieses Phänomen der Seneszenz von CSCs untersuchen die Forscher um Clemens Schmitt vom Molekularen Krebsforschungszentrum der Charité Universitätsmedizin (MKFZ) in Berlin.

Neben den erwähnten Akteuren gibt es auch am Institut für Rekonstruktive Neurobiologie in Bonn und an den Universitätskliniken in Düsseldorf und Tübingen Forschergruppen, die krankmachende Stammzellen ins Visier nehmen. „Insgesamt hat sich in Deutschland bereits eine sehr aktive Forscherszene entwickelt“, sagt Andreas Trumpp. Er zählt Deutschland in diesem Gebiet sogar zu den profiliertesten Nationen neben den USA, Großbritannien und Japan.

Forum für mögliche Kooperationen

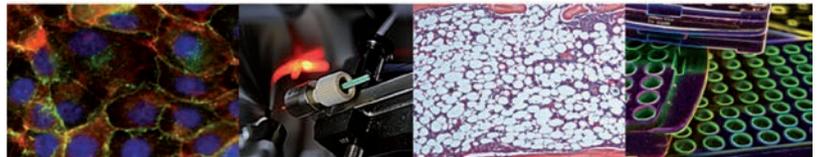
In der GSCN-Fachgruppe soll dieses Know-how noch weiter gebündelt und ausgebaut werden. „Wir haben bereits zu einem Retreat des DKTK-Forschernetzwerks diesen Januar alle weiteren Interessierten aus dem deutschen Stammzellnetzwerk eingeladen“, sagt Trumpp. So soll ein gemeinsames Forum entstehen, in dem Forscher auf allen Ebenen Kooperationspartner finden können, Synergien herstellen und experimentelle Grundlagen legen, um wirksame therapeutische Strategien zu entwickeln. Das große Ziel, das die Forscher schon jetzt eint: Krebsstammzellen als die Keimstätten von Tumoren gezielt zerstören und auf diesem Weg Therapieresistenzen und tückische Metastasen endlich besser in den Griff zu bekommen.

Text: Philipp Graf



HI-STEM

HEIDELBERG INSTITUTE
FOR STEM CELL TECHNOLOGY
AND EXPERIMENTAL MEDICINE



Die HI-STEM gGmbH ist eine gemeinnützige öffentlich-private Partnerschaft des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) und der Dietmar-Hopp-Stiftung (DHS).

Das HI-STEM Institut betreibt innovative Forschung an normalen und bösartigen Stammzellen mit der Zielsetzung die Ergebnisse in neue klinische Anwendungen zu überführen. Diese beinhalten die Entwicklung neuartiger Diagnose-Verfahren und Strategien um Tumorstammzellen in Blutkrebs und soliden Tumoren sowie Metastasen zu verfolgen und gezielt zu bekämpfen.

HI-STEM wurde 2008 gegründet und befindet sich in den frisch renovierten Laboratorien im Hauptgebäude des DKFZ in Heidelberg. HI-STEM Geschäftsführer Professor Dr. Andreas Trumpp und fünf Junior-Gruppenleiter führen gemeinsam ein internationales Team von mehr als fünfzig Wissenschaftler, sowie PhD- und Masterstudenten und technischem Personal. Das Institut bietet eine exzellente Umgebung, um erstklassige translationale Forschung durchzuführen und die nächste Generation von herausragenden jungen Wissenschaftlern auszubilden.

Die HI-STEM-Forschungsgruppen:

- Hämatopoetische und leukämische Stammzellen (A. Trumpp)
- Experimentelle Hämatologie (M. Milsom)
- Stress-induzierte Aktivierung von HSCs (M. Essers)
- Krebs-Stammzellen und Metastasierung (A. Trumpp & M. Sprick)
- Metastatische Nischen (T. Oskarsson)
- Biomarker Discovery (C. Rösli)

HI-STEM Wissenschaftler arbeiten in enger Kooperation mit Kollegen vom Nationalen Zentrum für Tumorerkrankungen (NCT), den Universitätskliniken in Heidelberg und Mannheim sowie anderen Standorten. Darüber hinaus kooperiert HI-STEM mit verschiedenen Biotechnologie- und Pharmaunternehmen, um neue Strategien zur Entwicklung neuer Medikamente und wirksame Behandlungen bei verschiedenen Krebsarten zu schaffen und deren klinische Anwendung zu fördern.

www.hi-stem.de