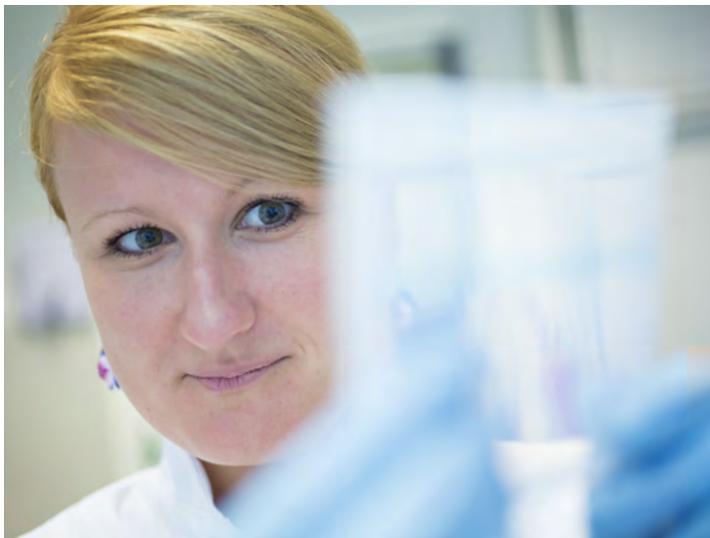


FORSCHEN FÜR DIE ZUKUNFT KREBSKRANKER KINDER

FORSCHUNGSBERICHT 2015



Forschungsinstitut
KINDERKREBS-ZENTRUM
Hamburg



2012: PROMOTIONSPREIS FÜR LENA HARDER

Für ihre Doktorarbeit zur akuten lymphatischen Leukämie (ALL) im Kindesalter wird Dr. Lena Harder der **Dieter Kurt Hossfeld-Promotionspreis für Klinische Onkologie/Hämatologie** verliehen. Der Forschungspreis wird vom Freundes- und Förderkreis des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf ausgeschrieben, um den wissenschaftlichen Nachwuchs zu fördern.

Foto: Lena Harder bei der Preisübergabe

2013: NACHT DES WISSENS



Das Gedränge war groß in der **5. Nacht des Wissens 2013 in Hamburg**. Mehr als 29.000 Besucher waren unterwegs. Darunter auch viele „Krebsforscher“, die das Angebot des Forschungsinstituts Kinderkrebs-Zentrum Hamburg im Wissenschaftszelt am Jungfernstieg und im Campus Lehre des UKE nutzten. Mit großem Eifer wurde pipettiert, mikroskopiert und das Chromosomenpuzzle gelegt. Insbesondere die jungen Besucher begeisterten mit ihrer Neugier und ihren fundierten Fragen über Forschungsmethoden und Hintergründe der Krebserkrankungen.

ZWEIMAL „UKE PAPER OF THE MONTH“

Bereits zweimal kam in den vergangenen Jahren das „UKE Paper of the Month“ aus unserem Hause. Im Oktober 2013 wurde die **Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Martin Horstmann** vom Prodekanat für Forschung des UKE für ihre Veröffentlichung zur **Rolle des Zinkfingerfaktors ZNF423** bei der akuten lymphatischen Leukämie im Journal of Experimental Medicine (JEM) ausgezeichnet.

Im Oktober 2014 wurde eine Publikation der **AG Sternsdorf** zur Bedeutung der **zellulären Seneszenz** bei der Entstehung der akuten Promyelozytenleukämie in den Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS) ausgewählt.



HEILEN DURCH FORSCHEN: BEMERKENSWERTE ERFOLGE DES FORSCHUNGSINSTITUTS KINDERKREBS-ZENTRUM HAMBURG

Kinder und Jugendliche sollen lachen, lernen und ihren Eltern aus anderen als aus schwerwiegenden gesundheitlichen Gründen schlaflose Nächte bereiten. Natürlich ist auch heute Kindheit wahrlich nicht immer sorglos. Und selbstverständlich gibt es auch in der Kindheit keine gesundheitlichen Garantien. Aber lebensbedrohliche medizinische Diagnosen sind in unserer Vorstellung für diese Altersgruppe nicht vorgesehen. Eine Krebsdiagnose ist daher ein schwerer Schlag für jede Familie, und ich bewundere Eltern, die neben der Sorge oder gar Trauer um das eigene Kind die Kraft finden, sich für andere Betroffene einzusetzen.

Aus einem solchen Engagement ist 2006 das Forschungsinstitut Kinderkrebs-Zentrum Hamburg hervorgegangen. Es widmet sich der Erforschung von Krebsformen bei Kindern und Jugendlichen auf molekularer Ebene und sucht neue Wege in der Diagnostik und Therapie. Dabei arbeitet es eng mit dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und dem Heinrich-Pette-Institut zusammen.

Mit bemerkenswertem Erfolg: Es ist dem Forschungsinstitut mehrfach gelungen für seine hervorragende Arbeit Fördermittel von der Deutschen Forschungsgemeinschaft einzuwerben. Im November 2014 erhielt

zudem der wissenschaftliche Direktor des Instituts, Prof. Dr. Martin Horstmann, zusammen mit seinem Kollegen Dr. Alexander Gröbe den renommierten Forschungspreis der Hamburger Krebsgesellschaft. 2013 und 2014 erschienen herausragende Veröffentlichungen, von denen zwei auch als „UKE Paper of the Month“ ausgewählt wurden.

In den vergangenen Jahren hat sich das Forschungsinstitut Kinderkrebs-Zentrum Hamburg gezielt weiterentwickelt. Derzeit ist eine Stiftungsprofessur ausgeschrieben mit dem Schwerpunkt Molekulare Pädiatrische Neuroonkologie. Nach wie vor finanziert sich das Forschungsinstitut aus Spenden und Drittmitteln. Die erlangten Auszeichnungen und die erfolgreiche Einwerbung von öffentlichen Forschungsgeldern zeigen eindrucksvoll, wie Anschlagfinanzierungen, Spenden und kluge wissenschaftliche Kooperationen die Krebsforschung voranbringen können.

Ich danke allen, die sich beruflich und privat für die Bekämpfung von Krebs bei Kindern und Jugendlichen engagieren und wünsche ihnen weiterhin viel Erfolg!

**Katharina Fegebank,
Zweite Bürgermeisterin und Senatorin
für Wissenschaft, Forschung und Gleichstellung**



2014: FORSCHUNGSPREIS FÜR MARTIN HORSTMANN

Prof. Dr. Martin Horstmann wird als einer von zwei Preisträgern mit dem **Forschungspreis der Hamburger Krebsgesellschaft** ausgezeichnet. Er erhält die Auszeichnung für seine Arbeiten zum Einfluss des Zinkfingerfaktors ZNF423 auf die Entstehung der akuten lymphatischen Leukämie (ALL).

Foto v.l.n.r.: Prof. Dr. Dr. Uwe Koch-Gromus (UKE-Dekan), Prof. Dr. Ulrich Kleeberg (Vors. der Hamburger Krebsgesellschaft), Kai-Uwe Hübner-Dahrendorf (Behörde für Wissenschaft und Forschung, Hamburg), Dagmar Kürschner (Geschäftsführerin der Hamburger Krebsgesellschaft), Prof. Dr. Martin Horstmann, Dr. Alexander Gröbe, Prof. Dr. Axel Zander (Vors. des Preisausschusses)

DAS FORSCHUNGSINSTITUT SAGT DANKE

VIELEN DANK UNSEREN SPENDERN, PATEN UND FÖRDERERN

SPENDER UND PATEN

Abiturienten des Albert-Schweitzer-Gymnasiums
 Alexandra Pöpping und Michael Schmidt-Pöpping
 Anne-L.-Austen-Romers-Stiftung
 Annemarie Ludwig
 Auguste Irene Spohr
 Axel Kirchhof
 Barbara von Gaertner
 Bild hilft e.V. - „Ein Herz für Kinder“
 Biomol GmbH
 Blauer Ball gGmbH
 Budnianer Hilfe e.V.
 Burkhard Meyer
 Burkhard Meyer Stiftung
 Calumet Photographic GmbH
 CBC Cardinah! Caffè GmbH
 Dieter Kleingeist
 Dirk Schmieding
 Dorita Petzold
 Double Q GmbH
 Elbschloss Residenz GmbH
 Elke Kunzmann
 Elke Reif
 Elternverein Leukämie- und Tumorkranker Kinder Bremen e.V.
 Franz-Günther und Barbara von Gaertner-Stiftung
 Gemeinnützige Stiftung De Wohlt
 Gemeinschaftsschule Reinbek
 Gerd Schneiderbanger
 Gerhard Muggenburg Stiftung
 Hans Brökel Stiftung für Wissenschaft und Kultur
 Hanseatische Mittelstands Treuhand GmbH
 HASPA Lotteriesparen
 Heidemarie Grebien
 Hilfe für krebskranke Kinder Seevetal e.V.
 Horst Muggenburg Stiftung
 Horst Seel
 Joachim Dethlefs
 Juli-Harnack-Turnier UHC
 Kusch+Co GmbH & Co. KG
 Lisa Marie Röhrs
 MasterMedia GmbH

Micheál Ó Muireagáin
 Nina und Stephan Schnabel
 New Media Markets & Networks IT-Services GmbH
 Olympus Europa GmbH
 PBW-Team Shell Deutschland
 Petra Siekmann
 Prodware Deutschland AG
 RSM Altavis GmbH
 Rüdiger Colditz Stiftung
 SmartStep Consulting GmbH
 Tour der Hoffnung
 Ute Zander
 whitepool GmbH
 Wilma Marzahl

FÖRDERER

Bundesministerium für Bildung und Forschung
 Deutsche Forschungsgemeinschaft e.V.
 Deutsche Krebshilfe e.V.
 Deutscher Akademischer Austauschdienst e.V.
 Else Kröner-Fresenius-Stiftung
 Erich und Gertrud Roggenbuck-Stiftung
 Europäische Union
 Fördergemeinschaft Kinderkrebs-Zentrum Hamburg e.V.
 Forschungs- und Wissenschaftsstiftung Hamburg
 Kind-Philipp-Stiftung für Leukämieforschung
 Madeleine-Schickedanz-Kinderkrebs-Stiftung



„DIESER ERFOLG IST EINE GEMEINSCHAFTSLEISTUNG.“

Unsere Erwartungen sind übertroffen! Zwei hochrangige Publikationen aus zwei Arbeitsgruppen, der Forschungspreis der Hamburger Krebsgesellschaft für Prof. Dr. Martin Horstmann und wieder ein positives Votum unseres wissenschaftlichen Beirats. Diese großartigen Meldungen erreichten uns im vergangenen Jahr. Die Fördergemeinschaft Kinderkrebs-Zentrum Hamburg e.V. ist stolz auf die Erfolge ihrer Tochtergesellschaft, des Forschungsinstituts Kinderkrebs-Zentrum Hamburg!

Dieser Erfolg ist eine Gemeinschaftsleistung. Nicht nur die Wissenschaftler – vom Doktoranden bis zum Professor – sondern auch Sekretariat, Laborleitung und eine vorausschauende und umsichtige Geschäftsführung sind für den Erfolg verantwortlich. Vernetzt mit dem UKE, dem Heinrich-Pette-Institut und vielen anderen wissenschaftlichen Institutionen auf der ganzen Welt arbeitet das gesamte Team daran, den Krebs zu knacken. Das klingt übertrieben, drückt aber exakt aus, was wir und die vielen Spender uns langfristig erhoffen. Bis der Krebs geknackt ist, ist es noch ein langer Weg. Aber wir

bleiben zuversichtlich und stehen bereit, den Weg weiter zu gehen. Die Erfolge des Instituts sind auch für uns ein Ansporn, weitere Anstrengungen zu unternehmen, um weiter wachsen zu können. Dieser Bericht wird uns dabei helfen. Forschung kostet Geld. Glücklicherweise können wir nun erneut unseren Spendern darlegen, dass ihr Geld bei uns gut angelegt ist.

Es darf keinen Stillstand geben. Nachdem das 2006 gegründete Institut den Kinderschuhen entwachsen ist, gilt es nun eine Vision für die nächsten Jahre zu formulieren. Auch hier sind die Erfolge der Vergangenheit ein Ansporn und eine Verpflichtung zugleich.

Wir danken den vielen Spendern für ihre Unterstützung. Auch Sie sind ein Teil des erfolgreichen Teams und wir hoffen auf Ihre weitere Unterstützung!

Dr. Holger Iversen, Vorstandsvorsitzender der Fördergemeinschaft Kinderkrebs-Zentrum Hamburg e.V. und betroffener Vater

AUF WACHSTUMSKURS

DAS FORSCHUNGSINSTITUT KINDERKREBS-ZENTRUM HAMBURG

Der vorliegende Bericht zeigt, dass es uns innerhalb weniger Jahre gelungen ist, das Forschungsinstitut Kinderkrebs-Zentrum Hamburg in der Wissenschaftslandschaft zu etablieren. Unseren Beitrag zur Verbesserung der Therapieoptionen für krebskranke Kinder dokumentieren Veröffentlichungen in angesehenen Fachzeitschriften, Vorträge auf internationalen Tagungen sowie mehrere Prämierungen von Postern während dieser Tagungen. Besonders erwähnenswert ist der Dieter Kurt Hossfeld-Promotionspreis, den Dr. Lena Harder 2012 erhielt, und der Forschungspreis der Hamburger Krebsgesellschaft, der 2014 an Professor Dr. Martin Horstmann verliehen wurde.

Das Forschungsinstitut Kinderkrebs-Zentrum Hamburg wurde 2006 gegründet und wird von der Fördergemeinschaft Kinderkrebs-Zentrum Hamburg e.V. als gemeinnützige GmbH betrieben. Bei der Ausrichtung der Forschung berät ein Wissenschaftlicher Beirat, der 2014 nun bereits

zum dritten Mal die Qualität der Forschungsprojekte und die strukturelle Entwicklung des Instituts begutachtete. Nach einer Phase der Fokussierung und der folgenden Umstrukturierung gliedert sich das Forschungsinstitut heute in vier Arbeitsgruppen, die den Schwerpunkten „Leukämien“ und „Stammzelltransplantation und Immuntherapie“ zugeordnet sind.

NEUER SCHWERPUNKT NEUROONKOLOGIE

Mit der Ausschreibung einer Stiftungsprofessur für molekulare pädiatrische Neuroonkologie wollen wir einen dritten Schwerpunkt aufbauen, um auch für Kinder mit Hirntumoren die Grundlage für bessere Heilungschancen zu schaffen.

Die wissenschaftlichen und administrativen Kooperationen mit dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und dem Heinrich-Pette-Institut (HPI, Leibniz-Institut für Experimentelle Virologie) wurden in den vergangenen Jahren ausgebaut. Sie ermöglichen uns den Zugang zu modernen Technologieplattformen, ohne die zukunftsweisende Krebsforschung nicht denkbar wäre.

Eine Aufgabe des Instituts ist die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses. Dabei werden wir maßgeblich von der Burkhard Meyer Stiftung unterstützt, die über einen Fonds zusätzliche Finanzmittel bereitstellt. In den vergangenen drei Jahren wurden acht Doktorarbeiten, zwei Master- und vier Bachelorarbeiten am Forschungsinstitut Kinderkrebs-Zentrum Hamburg abgeschlossen. Über die Graduiertenschule des Heinrich-Pette-Instituts, die Graduiertenschule der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften der Universität Hamburg und das PhD-Programm der medizinischen Fakultät der Universität sind die Promovierenden am Forschungsinstitut



WISSENSCHAFTLICHER BEIRAT

Prof. Dr. Dr. Uwe Koch-Gromus, Prof. Dr. Heinrich Kovar, Prof. Dr. Karl Welte, Prof. Dr. Reinhard Schneppenheim (v. l. n. r.).

in ein fachübergreifendes Netzwerk eingebunden, in dem sie ihr wissenschaftliches Profil ausbauen und zusätzliche Schlüsselkompetenzen erwerben können.

GÜTESIEGEL DRITTMITTEL

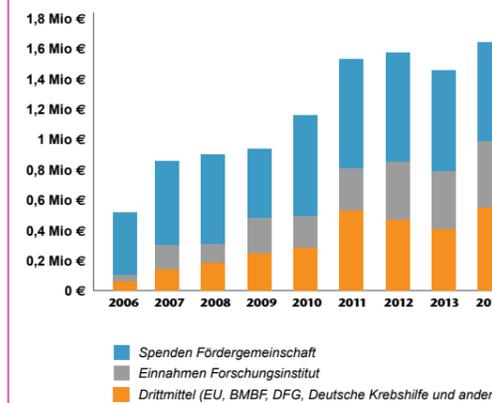
Der Gesamthaushalt des Instituts lag 2012 bis 2014 relativ konstant bei durchschnittlich 1,55 Millionen Euro pro Jahr. Die Kosten für Verwaltung und Öffentlichkeitsarbeit konnten weiterhin auf einem niedrigen Niveau gehalten werden. Sie betragen in den Jahren lediglich rund 9 Prozent. Erfreulich war die Entwicklung der im Wettbewerb mit anderen Forschungseinrichtungen eingeworbenen Drittmittel (von der Europäischen Union (EU), dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), der Deutschen Krebshilfe und anderen). Da die eingereichten Forschungsvorhaben von unabhängigen Experten begutachtet werden, sind diese Drittmittel für uns ein Gütesiegel für die Qualität unserer Forschung. Diese Drittmittel erreichten 2014 mit 546.000 Euro den höchsten Wert seit Bestehen des Instituts. Sie deckten damit 41 Prozent der Forschungsausgaben. Daneben sind es die Fördergemeinschaft sowie Spender und Stiftungen, die zum Beispiel über Projekt- und Laborpatenschaften die langfristige Finanzierung unserer Arbeit ermöglichen.

Die nächste Herausforderung wird für uns die räumliche Erweiterung des Instituts sein. Nach der Fertigstellung der neuen Kinderklinik im Herbst 2017 werden wir zusätzlich zu unserem Standort im HPI Räumlichkeiten im Altbau der Klinik nutzen können. Dazu sind umfangreiche Instandsetzungs- und Umbauarbeiten nötig, für die wir weiterhin auf breite Unterstützung unserer Paten und Förderer hoffen.

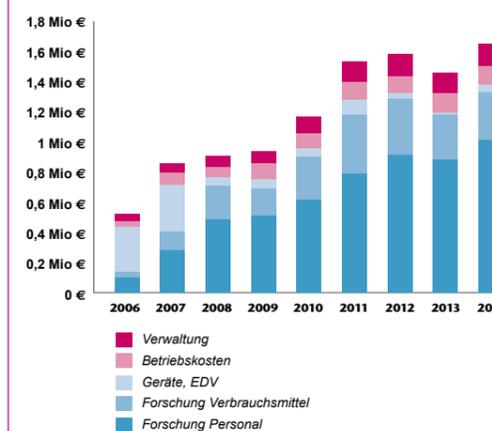
Susanne Barkmann
Geschäftsführerin

Forschungsinstitut Kinderkrebs-Zentrum Hamburg

WOHER KOMMT UNSER GELD? DRITTMITTEL NEHMEN ZU



WOFÜR GEBEN WIR GELD AUS? VERWALTUNG BLEIBT „SCHLANK“





DR. PETER NOLLAU



DR. KATHARINA KORF



ALEXANDER HASCHKE



SABINE RAASCH



DR. KLAUS BUBLITZ
GESCHÄFTSFÜHRER



PROF. DR. INGO MÜLLER



FLORIAN OYEN



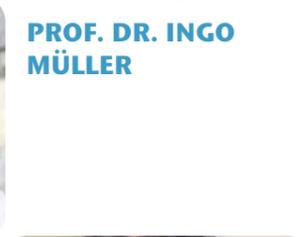
DR. MARCOS SEOANE SOUTO



ANN-CHRISTIN PULLER



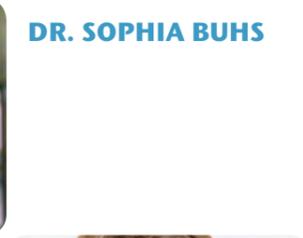
DR. SOPHIA BUHS



PROF. DR. MARTIN HORSTMANN
GESCHÄFTSFÜHRER
WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG



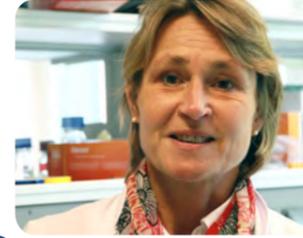
JÜRGEN MÜLLER



DR. ANDREAS HUNCZEK



ANICA ACKERMANN



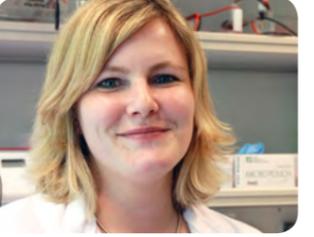
HELWE GERULL



IMKE LINGEL



SUSANNE BARKMANN
GESCHÄFTSFÜHRERIN
ADMINISTRATIVE LEITUNG



DR. ANNIKA KURZE



DR. THOMAS STERNSDORF



JULIA STRAUSS



DR. ANNE KRUCHEN



MARIANNE KLOKOW



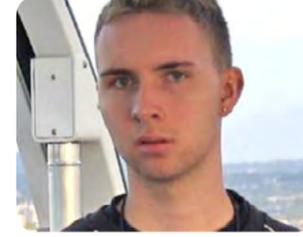
INA SIEKMANN



DR. NAGHMEH MORTEZAI



ASTRID EVERT



PATRICK EHM



SINA RENNER



„Durch Erforschung der molekularen Mechanismen einer Krebserkrankung ist es möglich, Krebs zu heilen“

PROF. DR. REINHARD SCHNEPPENHEIM, DIREKTOR DER KLINIK FÜR PÄDIATRISCHE HÄMATOLOGIE UND ONKOLOGIE, UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Herr Professor Schneppenheim, das Forschungsinstitut Kinderkrebs-Zentrum Hamburg wird im Oktober 2016 zehn Jahre alt. Sie sind Direktor der Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie am UKE und haben als Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirats die Geschicke des Instituts von Beginn an gestaltet. Wie fällt Ihre Bilanz bislang aus?

Die Gründung eines Forschungsinstituts ist immer mit Startschwierigkeiten verbunden. Und uns war damals auch klar, dass onkologische Grundlagenforschung einen erheblichen Einsatz von Geräten und damit auch Finanzen erfordert und die Gründung eines solchen Instituts ein Risiko ist und wir auch scheitern können. Heute bin ich sehr froh, sagen zu können, dass das Scheitern nicht eingetreten ist und – im Gegenteil – die Mitarbeiter des Instituts im Bereich der Leukämieforschung wichtige Fragestellungen gelöst haben. Insgesamt steht das Institut heute sehr gut da. Das sieht man auch an den Veröffentlichungen in hochkarätigen wissenschaftlichen Fachzeitschriften und den bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft oder

GENETISCHE KRANKHEIT: KREBS

Ursache aller Krebsarten sind genetische oder epigenetische Veränderungen des Erbguts, die zu einer Fehlregulation des Zellwachstums und der Zellteilung führen. Die Veränderungen können unmittelbar die Gene – die Informationseinheiten des Erbguts – als auch übergeordnete Steuerungsmechanismen betreffen. Gene, die aufgrund von Veränderungen (Mutationen) die übermäßige Zellteilung begünstigen oder auslösen, werden als Krebsgene (Onkogene) bezeichnet. Gene, die im Normalfall das Wachsen eines Tumors unterdrücken, nennt man Tumorsuppressor-Gene (Tumorunterdrücker-Gene). Mutieren sie, können sie ihre hemmende Wirkung verlieren.

der Deutschen Krebshilfe eingeworbenen Drittmitteln. Die konkreten Forschungsvorhaben des Instituts haben sich aus den Themen ergeben, mit denen wir uns hier in der Klinik beschäftigen. Denn es sollte ja ein Institut sein, das klinische Probleme aufgreift und versucht, diese zu lösen. Ein bedeutender Erfolg ist sicherlich die Entdeckung eines völlig neuartigen Mechanismus, der erklärt, warum Leukämiezellen nicht ausreifen. Professor Martin Horstmann und seine Mitarbeiter konnten als weltweit Erste zeigen, wie der „Zinkfingerfaktor 423“ die Reifung weißer Blutkörperchen hemmt. Diese Entdeckung könnte auch therapeutische Konsequenzen haben. Sie kann helfen, das Risiko der Patienten besser einzuordnen und die Therapie daran anzupassen.

Eine weitere bedeutsame Entdeckung hat die Arbeitsgruppe von Dr. Thomas Sternsdorf gemacht: Das Team konnte zeigen, dass der Austausch von Anteilen zweier Gene auf zwei verschiedenen Chromosomen – die transchromosomale Umlagerung der PML- und RAR-alpha-Gene – die Zellalterung hemmt. Die natürliche Zellalterung verhindert die Umwandlung einer normalen Zelle in eine Krebszelle. Auch das war etwas völlig Neues. Daneben gibt es aber auch noch viele kleine Entdeckungen, die sich mit den molekularen Ursachen von Krebserkrankungen im Kindesalter beschäftigen. Diese kleinen Schritte führen zu einer stetigen Verbesserung der Überlebenschancen der Kinder.

Dank der Grundlagenforschung versteht man die Mechanismen einer Krebserkrankung immer besser. Aber hinter jeder Tür, die man öffnet, entdeckt man Räume mit weiteren Türen. Wird man angesichts dieser Komplexität das Phänomen Krebs jemals verstehen können? Ist eine Heilung überhaupt möglich?

Das Auftreten von Krebs ist der Preis, den wir Menschen als Art für unsere Entwicklung zahlen müssen. Die Umwelt verändert sich ständig und Arten können sich daran nur anpassen, wenn sie ihre genetische Ausstattung variieren

können. Mutationen, genetische Veränderungen, können unter bestimmten Umweltbedingungen einen Überlebensvorteil bieten. Sie können aber auch, wie im Falle einer Krebserkrankung, das Leben eines Individuums bedrohen. Könnte man mithilfe von Medikamenten das Auftreten von genetischen Veränderungen komplett unterdrücken, gäbe es wahrscheinlich keinen Krebs mehr. Über kurz oder lang würden wir dann aber aussterben, weil keine Evolution mehr möglich ist. Das Auftreten von Krebs werden wir also wahrscheinlich nicht verhindern können. Durch Erforschung der molekularen Mechanismen einer konkreten Krebserkrankung ist es aber möglich in diesen Prozess einzugreifen und Krebs tatsächlich zu heilen. Heilung heißt dann, dass der betreffende Tumor nicht wiederkommt. Das muss man aber unterscheiden vom Begriff „Krebs als chronische Erkrankung“, der vor allem bei vielen für Erwachsene typischen Krebsarten oft zu hören ist. Dabei geht es darum, das Fortschreiten einer Krebserkrankung durch



Das ist ein Schatz, den man nicht einfach in der Tiefkühltruhe liegen lassen darf. Den muss man bearbeiten, um zu Verbesserungen in der Therapie zu kommen. Ohne die enge Zusammenarbeit mit dem Forschungsinstitut wäre das nie gegangen. Ein grundsätzliches Problem dabei ist allerdings die Zeit. Es vergehen viele Jahre bis aus einer Idee vielleicht ein Medikament geworden ist, das praxistauglich ist. Sehr eng mit der täglichen Praxis in unserer Klinik sind aber zum Beispiel die Forschungen der Arbeitsgruppe von Professor Ingo Müller verknüpft. Das Team beschäftigt sich mit der Stammzelltherapie. Wenn keine geeigneten Spender verfügbar sind, kann man auch die Mutter oder den Vater eines an Leukämie erkrankten Kindes nehmen. Die Gefahr von Komplikationen ist bei einer solchen haploidentischen Stammzelltransplantation jedoch höher. Professor Müller nimmt bei uns solche Transplantationen vor, und er kann anhand der in seiner Arbeitsgruppe entwickelten molekularbiologischen Kriterien feststellen, ob der Vater oder die Mutter jeweils der bessere Spender ist. In dem Fall haben wir also eine unmittelbare Verbindung zwischen der Behandlung unserer Patienten und der Arbeit am Forschungsinstitut.

Die Bande werden in Zukunft noch enger werden: Neben der akuten lymphatischen Leukämie im Kindesalter sind Hirntumoren bei Kindern und Jugendlichen ein weiterer Schwerpunkt unserer Klinik. Mein Kollege Professor Stefan Rutkowski leitet eine europaweite Studie dazu. Deswegen planen wir am Forschungsinstitut den Aufbau einer neuroonkologischen Arbeitsgruppe unter der Leitung einer Stiftungsprofessur, die von der Fördergemeinschaft Kinderkrebs-Zentrum Hamburg finanziert wird. Dann können wir wie im Fall der Leukämien die Arbeit im Labor mit der am Krankenbett auf ideale Weise verknüpfen.

„DIESE VIELEN KLEINEN ENTDECKUNGEN, DIE SICH MIT DEN MOLEKULAREN URSACHEN VON KREBSERKRANKUNGEN IM KINDESALTER BESCHÄFTIGEN, FÜHREN ZU EINER STETIGEN VERBESSERUNG DER ÜBERLEBENSCHANCEN DER KINDER.“

permanente Medikamenteneinnahme zu blockieren oder zu verlangsamen, sodass die Betroffenen mit ihrer Krebserkrankung mitunter noch viele Jahre mehr oder weniger normal leben können. Das ist bei der Behandlung von an Krebs erkrankten Kindern aber nicht unser Ziel. Wir wollen unsere Patienten heilen. Und es gibt viele Beispiele, dass dies möglich ist.

Wie wirkt sich die Forschung am Institut auf die Arbeit in Ihrer Klinik am UKE aus? Wie profitieren Ihre Patienten von der Forschung dort?

Als Universitätsklinik sind wir zur Forschung verpflichtet. Unsere Ärzte haben alle einen wissenschaftlichen Anspruch. Da wir am UKE seit vielen Jahren eine klinische Studie zur akuten lymphatischen Leukämie leiten und zudem Referenzlabor für die beteiligten Projektpartner sind, bekommen wir sehr viele Zellproben von Patienten.

NEUE URSACHE VON LEUKÄMIE ENTDECKT

FEHLERHAFTHE GEN-VERPACKUNG STOPPT DIE ZELLREIFUNG

Gen-Mutationen sind nicht die einzige Ursache, wenn sich eine gesunde Blutzelle zu einer Leukämiezelle wandelt: Wird ein Gen fälschlicherweise aktiviert, weil es seine chemische Verpackung verloren hat, kann es auch zur Entstehung akuter lymphatischer Leukämien (ALL) bei Kindern beitragen. Das haben Professor Dr. Martin Horstmann und seine Mitarbeiter herausgefunden.

ÜBERAKTIVER „ZINKFINGERFAKTOR“

„Damit haben wir einen völlig neuartigen Mechanismus der B-Zell-Reifungsblockade identifiziert“, sagt Martin Horstmann. Der Krebsforscher und sein Team konnten beweisen, dass ein als „Zinkfingerfaktor 423“ (ZNF423) bezeichnetes Protein in Leukämiezellen überaktiv ist. Wenn ZNF423 im Spiel ist, stoppt die Reifung der B-Zellen und eine Leukämie entsteht. Fehlt ZNF423 läuft die normale Reifung der B-Zellen ab. Das Überraschende dabei: ZNF423 ist ein Protein der Embryonalentwicklung und dürfte bei der Blutbildung gar keine Rolle spielen.

Wie es kommt, dass der Zinkfingerfaktor die Reifung von Blutzellen beeinflusst, haben die Hamburger Krebsforscher

im Laufe der vergangenen Jahre im Detail untersucht: Auslöser sind Veränderungen am Erbgutmolekül DNA. Dort, wo sich das Gen für ZNF423 befindet, ist die DNA weniger stark durch Methylgruppen eingepackt. Dadurch wird das Gen frei zugänglich und die für das Abschreiben eines Gens zuständigen Proteine können andocken.

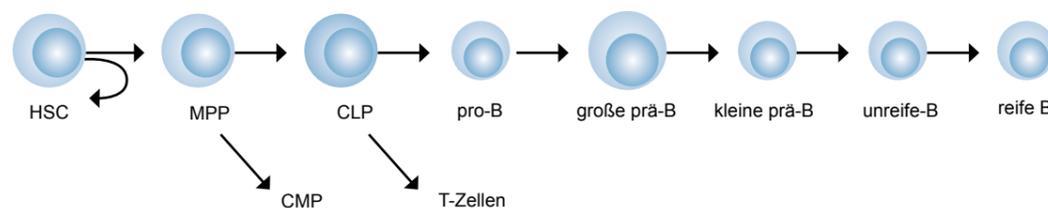
Die Folge: Das Protein ZNF423 wird in einer Zelle gebildet, in der es eigentlich nichts zu suchen hat. Dort legt es ein Protein lahm, das für die gesunde Reifung weißer Blutkörperchen unerlässlich ist: ZNF 423 blockiert das Protein EBF1 (early B-cell factor 1).

Die Hamburger Forscher haben zudem von ZNF423 eine völlig neue Isoform isoliert, eine Variante des Moleküls, die man bisher im Menschen noch nicht kannte. Diese Isoform trägt einen NURD-Komplex, der die Transkription – das Ablesen der Gene der DNA – abschalten kann.

„Mechanistisch ist das alles hochkomplex und für Laien schwer zu verstehen“, kürzt Martin Horstmann schließlich die gerade begonnene Expedition in die Details der Molekularbiologie ab.

SO REIFT EINE B-ZELLE

Die Reifung der B-Zellen ist ein Teil der **Hämatopoese** (Blutbildung). B-Zellen gehören zusammen mit T-Zellen und den sogenannten „Natürlichen Killerzellen“ zu den Lymphozyten, die zu den weißen Blutkörperchen zählen. B-Zellen sind ein Teil des Immunsystems. Ihre **Entwicklung** (Differenzierung) zur reifen B-Zelle **folgt einem genau festgeschriebenen Ablauf**, der durch spezielle Proteine (Transkriptionsfaktoren) gesteuert wird: Aus den hämatopoetischen Stammzellen (HSC, „hematopoetic stem cells“) werden zunächst multipotente **Vorläuferzellen** (MPP, „multipotent progenitor“). Die MPPs können sich sowohl zu den Vorläufern der myeloiden (CMP, „common myeloid progenitor“) **Zellreihe** entwickeln als auch zu den Vorläufern der lymphoiden Reihe (CLP, „common lymphoid progenitor“). Aus den CLPs werden schließlich **B-Zellen, T-Zellen, natürliche Killerzellen oder dendritische Zellen**. Soll eine B-Zelle entstehen, bildet sich aus einer CLP zunächst eine pro-B-Zelle, aus der über weitere Zwischenstadien eine reife B-Zelle wird.



„DIE ALL IST NICHT AUSSCHLIESSLICH EINE GENETISCHE ERKRANKUNG. VIELMEHR SPIELEN AUCH EPIGENETISCHE FAKTOREN EINE WESENTLICHE ROLLE.“ PROF. DR. MARTIN HORSTMANN

INDIVIDUELLE RISIKOANALYSE

Ziel des Projekts sei es, die „ganze Story zu verstehen“, sagt er. Dann ist es vielleicht möglich, einen Weg zu finden, ZNF423 mithilfe eines Medikaments gezielt zu hemmen oder die Aktivierung des Gens zu unterbinden. Kenntnisse über die molekularen Details der akuten lymphatischen Leukämie können zudem schon bald helfen, die Therapie an das Risiko der Patienten anzupassen.

Für hämatologische Krebserkrankungen, zu denen auch die ALL gehört, werden bereits epigenetische Therapieansätze erprobt, mit denen die Methylierung der DNA verändert werden kann. Das Problem: Das Muster der Methylierungsfehler kann bei Leukämien sehr komplex sein. Mal hängen zu viele Methylgruppen an der DNA, mal zu wenige.

„Werden DNA-Methylierungs-Hemmer zum Beispiel bei Leukämiepatienten mit einem niedrigen ZNF423-Spiegel eingesetzt, verschlechtern sie unter Umständen deren Heilungschancen, da sie ZNF423 aktivieren und die vorhandene Reifungsblockade der B-Zellen noch weiter ver-

stärken“, warnt Martin Horstmann. Bereits bekannt sei, dass bestimmte Leukämien mit einer hohen ZNF423-Aktivität ein höheres Rückfallrisiko tragen. „Mit ZNF423 haben wir nun einen weiteren molekularen Marker, der hilft, das Risiko der Patienten besser abzuschätzen und die Therapie daran anzupassen.“

AKUTE LYMPHATISCHE LEUKÄMIE

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist in Deutschland die **häufigste Krebserkrankung bei Kindern**. Jährlich erkranken etwa 500 Kinder neu. Dank moderner Chemotherapien überleben heute rund 80 Prozent der Kinder die akute Krankheit. Allerdings haben einige von ihnen als Erwachsene mit **gravierenden Spätfolgen** zu kämpfen (z. B. andere Krebsformen). Ursachen der ALL sind **Störungen in der Entwicklung der B-Lymphozyten**, die zu den weißen Blutkörperchen gehören. Die Folge: Die unreifen Vorläuferzellen der B-Lymphozyten vermehren sich ungebrems und überschwemmen schließlich das Blut.

PROJEKT-STECKBRIEF

Mechanismen des Differenzierungsarrests akuter B-Progenitor Leukämien des Kindesalters

Projektleitung	Prof. Dr. Martin Horstmann
Mitarbeiter	Ann-Christin Puller, Dr. Lena Harder, Julia Strauss, Jürgen Müller, Marianne Klokow, Bine Klingler, Mir Arasch Baha
Kooperationen	PD Dr. Thomas Streichert, Dr. Benjamin Otto (vormals Institut für Klinische Chemie, UKE), Prof. Dr. Arne Hansen (Institut für experimentelle Pharmakologie und Toxikologie, UKE), Prof. Dr. Martin Stanulla, Dr. Martin Zimmermann (Department of Pediatric Hematology and Oncology, Hannover), Dr. Carol Stocking (HPI), Dr. Elisabeth Kremmer (Helmholtz-Institut München), Prof. Dr. Adam Grundhoff (Technologieplattform Hochdurchsatz-Sequenzierung des HPI), Malik Alawi (Bioinformatics Service Facility, UKE)
Förderung	Deutsche Forschungsgemeinschaft, Burkhard Meyer Stiftung, Fördergemeinschaft Kinderkrebs-Zentrum Hamburg e.V., Hans Brökel Stiftung für Wissenschaft und Kultur, Madeleine Schickedanz-Kinderkrebs-Stiftung

VERLOREN, VERTAUSCHT, FALSCH VERTEILT WIE CHROMOSOMENFEHLER DIE LEUKÄMIE FÖRDERN

Gesunde Körperzellen des Menschen haben 46 Chromosomen, die je zur Hälfte von der Mutter und vom Vater stammen. Bei akuten lymphatischen Leukämien ist das häufig nicht der Fall. Manchen Leukämiezellen fehlen Chromosomen, bei anderen sind sie im Überfluss vorhanden oder fehlerhaft, weil Chromosomenstücke abbrachen und verloren gingen oder an falscher Stelle wieder eingebaut wurden. All diese Zustände können fatal sein: Weicht die Zahl und der Aufbau der Chromosomen, die Träger der Gene sind, vom Normalzustand ab, können aufeinander abgestimmte zelluläre Mechanismen aus dem Ruder laufen.

„Wieso kommt es bei Leukämiezellen zu Chromosomenstörungen? Warum haben diese Zellen mal mehr und mal weniger Chromosomen als normale Zellen? Warum gehen Chromosomenstücke verloren? Das sind Fragen, die uns interessieren“, sagt Prof. Dr. Martin Horstmann, wissenschaftlicher Direktor des Forschungsinstituts Kinderkrebs-Zentrum Hamburg. „Die Zahl der Chromosomen ist prog-

nostisch von enormer Bedeutung. Patienten mit zu vielen Chromosomen haben eine exzellente Prognose und können mit einer relativ milden Therapie behandelt werden.“ Patienten, deren Leukämiezellen dagegen Chromosomen verloren haben, hätten deutlich schlechtere Heilungsaussichten. Ebenso seien Änderungen des Chromosomenaufbaus und der Verlust bestimmter Gene prognostisch bedeutsam.

Bei der Suche nach der Ursache sind Martin Horstmann und seine Mitarbeiter von einem grundlegenden Fehler bei der Zellteilung ausgegangen. Irgendetwas muss ja schief laufen, wenn sich eine Zelle teilt und die Chromosomen nicht gleichmäßig und unverseht auf die dabei entstehenden Tochterzellen verteilt werden. Wie Detektive suchten sie in Leukämiezellen, die Patienten entnommen worden waren, nach Auffälligkeiten. „Dabei sind wir über ein Zellteilungskontrollprotein aus der Forkhead-Familie gestolpert, das bei bestimmten Leukämien wenig Aktivität zeigt“, sagt der Krebsforscher.



**MOLEKULARBIOLOGISCHE ANALYSE:
DER LEUKÄMIEENTSTEHUNG AUF DER SPUR**

AUFWENDIGE VERSUCHE

Durch aufwendige molekularbiologische Analysen stellten die Wissenschaftler fest: Das Gen, welches den Bauplan für das Forkhead-Protein enthält, liegt in den beobachteten Fällen nur in einer Kopie vor. Die entsprechende mütterliche oder väterliche Kopie fehlt. Könnte es sein, dass der Verlust einer Genkopie bei diesem Forkhead-Gen der Grund ist, warum das Protein seine Aufgabe vernachlässigt und die Kontrolle über die Zellteilung oder die Reparatur von

Chromosomenbrüchen verliert? Falls ja, wäre das ein weiterer und bislang nicht bekannter Mechanismus der Leukämieentstehung. Aber wie beweist man, dass es so ist?

Indem sie die Funktion des Forkhead-Proteins in Blutstammzellen experimentell unterdrückten, konnten die Hamburger Krebsforscher nach jahrelanger Laborarbeit schließlich zeigen, dass das Protein tatsächlich die Zellteilung beeinflusst. Dank der Kooperation mit dem European Molecular Biology Laboratory (EMBL) in Heidelberg war es auch möglich, dies „live“ zu beobachten. Nur: Lässt sich so eine Leukämie auslösen?

Um das zu beweisen, veränderten die Forscher speziell gezüchtete Mäuse, die aus Boston kamen, so, dass sie in den Tieren durch das Kreuzen mit anderen gentechnisch veränderten Mäusen eine Kopie des Forkhead-Gens ausschalten konnten. „Damit hatten wir in den Tieren exakt die in menschlichen Zellen beobachtete Situation nachgebaut“, sagt Martin Horstmann. Der Beweis folgte Monate später: Die Mehrzahl der genetisch veränderten Mäuse entwickelte Leukämien.

DEM KREBS NICHT HINTERHER RENNEN

„Therapeutisch hat dieses Projekt auf den ersten Blick keine Konsequenzen“, sagt Martin Horstmann. „Es geht vor allem darum, die Grundlagen der Leukämieentstehung zu verstehen. Wenn wir vorrangig nach neuen Therapien ohne ausreichende Kenntnis der zugrundeliegenden Mechanismen für die unterschiedlichen Krebsarten suchen, rennen wir dem Krebs immer hinterher.“ Die Erforschung grundlegender Phänomene wie Zellteilungsstörungen ermöglichte aber vielleicht eines Tages die Entwicklung von heute noch utopisch klingenden Präventionsmaßnahmen.

LEUKÄMIE: WEISSES BLUT

Leukämien sind Erkrankungen des blutbildenden Systems. Ihr gemeinsames Kennzeichen ist die **krankhafte Vermehrung der weißen Blutkörperchen** (Leukozyten) und ihrer Vorstufen. Je nachdem welche der verschiedenartigen Leukozyten betroffen sind, wird zwischen myeloischen und lymphatischen Leukämien unterschieden. **Akute Leukämien** führen unbehandelt in wenigen Wochen bis Monaten zum Tode. **Chronische Leukämien** verlaufen meist über mehrere Jahre.

Der Name der Krankheit geht auf den deutschen Arzt Rudolf Virchow zurück. Als dieser 1845 im Mikroskop das Blut eines Patienten betrachtete, prägte er den Begriff: Leukämie, weißes Blut.

Die wichtigsten Leukämieformen:

AML:	akute myeloische Leukämie
APL:	akute Promyelozytenleukämie (Unterform der AML)
ALL:	akute lymphatische Leukämie
CLL:	chronische lymphatische Leukämie
CML:	chronische myeloische Leukämie

PROJEKT-STECKBRIEF

Mechanismen der Zellteilungsstörung der akuten lymphatischen Leukämie des Kindesalters

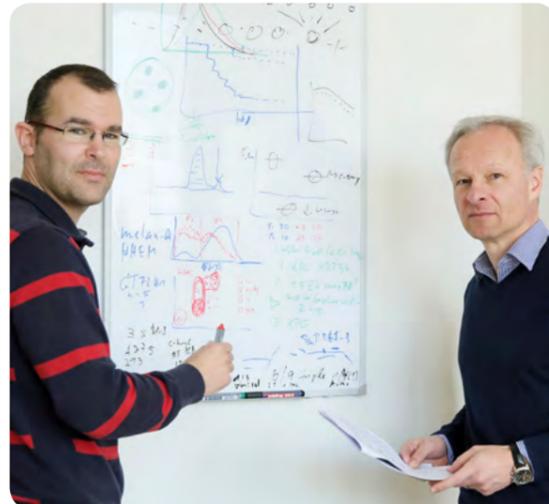
Projektleitung	Prof. Dr. Martin Horstmann
Mitarbeiter	Jürgen Müller, Dr. Annika Bronsema, Sabine Raasch, Dr. Marcos Seoane Souto, Julia Strauss
Kooperationen	Dr. Jan Ellenberg, Dr. Mayumi Isokane (EMBL, Heidelberg), Dr. Siegrid Fuchs (Institut für Humangenetik, UKE), Dr. Benjamin Otto (I. Medizinische Klinik, UKE), Prof. Dr. Hanno Hock (MGH, Harvard Stem Cell Institute, Boston), Prof. Dr. Radip Raychaudhuri (Dept. of Biochemistry, Northwestern University Chicago, USA), Prof. Dr. Rainer Siebert, Dr. Inga Vater (Institut für Humangenetik, Universität Schleswig-Holstein, Campus Kiel)
Förderung	Deutsche Forschungsgemeinschaft, Fördergemeinschaft Kinderkrebs-Zentrum Hamburg e.V.

KLEINES RAD, GROSSE WIRKUNG

PROTEIN MITF STEUERT GENAKTIVIERUNG UND FÖRdert KREBS

Ursprünglich ging es mal um schwarzen Hautkrebs und ein geschädigtes DNA-Reparatursystem. Inzwischen sind die Wissenschaftler des Forschungsinstituts Kinderkrebs-Zentrum Hamburg jedoch bei einem Thema gelandet, das für die Entstehung vieler Krebsarten von grundlegender Bedeutung ist: dem molekularen Zusammenspiel allgemeiner Transkriptionsfaktoren. Ihre Erkenntnisse eröffnen eine unerwartete Perspektive für die Erforschung neuer Therapiestrategien, die auf die Transkription abzielen.

Der rote Faden, der beide Themen verbindet, ist das Protein MITF, der „Mikrophthalmie-assoziierte Transkriptionsfaktor“. MITF kann sich direkt an die DNA anlagern und so Einfluss auf die Aktivierung von Genen nehmen. Wie die Hamburger Krebsforscher herausgefunden haben, beeinflusst es auch das NER-Reparatursystem, mit dem Hautzellen jene Schäden am Erbgutmolekül DNA beseitigen können, die typischerweise durch UV-Licht verursacht werden. Zudem spielen MITF und verwandte MIT Faktoren



auch bei kindlichen Nierenzelltumoren und weiteren Krebsarten eine Rolle – eine entscheidende: Einige genetische Veränderungen, die MITF betreffen, sind Treibermutationen. Sie sind es, die den Krebs erst auslösen.

NEUARTIGER MECHANISMUS

„Wir wollten zunächst den molekularen Mechanismus verstehen, über den MITF die DNA-Reparatur beeinflusst und, wenn es fehlreguliert ist, die Krebsentstehung fördert“, sagt Prof. Dr. Martin Horstmann, wissenschaftlicher Direktor des Instituts. Nachdem unter der Leitung von Dr. Marcos Seoane jahrelang die Klaviatur der molekularbiologischen Untersuchungsmethoden bespielt wurde, ist klar: MITF steuert das NER-Reparatursystem, indem es einen weiteren Faktor reguliert, den allgemeinen Transkriptionsfaktor TF2H.

Das ist ein aus neun Komponenten bestehender Proteinverbund, der bei allen Wirbeltieren die Transkription einleitet. Über das kleine Rädchen MITF wird in der biochemischen Maschinerie der Zelle also das große Rad TF2H gedreht. „Das ist ein völlig neuartiger Mechanismus, dass ein sequenzspezifischer Transkriptionsfaktor die allgemeine Transkriptionsmaschinerie direkt reguliert“, erklärt Martin Horstmann.

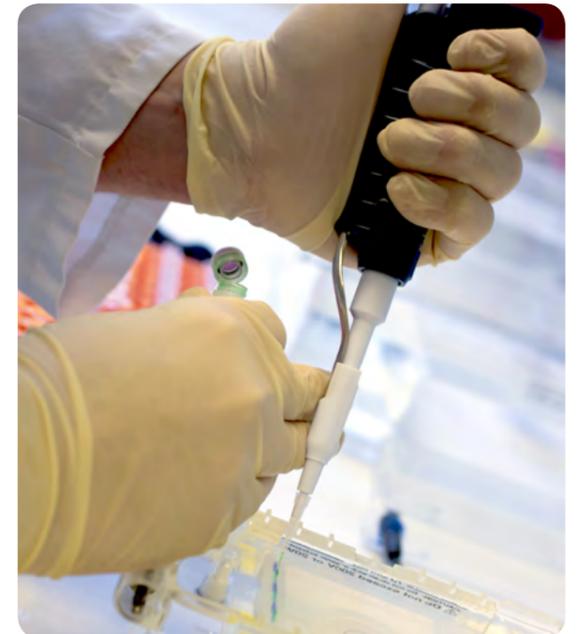
TRANSKRIPTION: HANDZETTEL DER ZELLE

Gene sind Informationseinheiten. Sie enthalten Bauanleitungen für Eiweiße (Proteine), die im Körper eine genau festgelegte Funktion haben. Stellt man sich die Gesamtheit aller Gene, die ein Organismus hat – sein **Genom** – als Bibliothek vor, dann sind die Gene die einzelnen Texte in den Büchern. Die „Bücher“ sind die **Chromosomen**. Der „Text“ darin ist das **DNA-Molekül**. Die „Bibliothek“ ist der **Zellkern**.

Die Bücher können diese Bibliothek allerdings nie verlassen. Sollen die Anleitungen vom Körper umgesetzt – und Gene damit aktiviert – werden, muss ihr Text zunächst auf Handzettel abgeschrieben werden. Diesen Vorgang nennt man **Transkription** (lateinisch: trans „hinüber“ und scribere „schreiben“). Die „Handzettel“, die den Zellkern verlassen können, stellt die **Boten-RNA** dar (auch: Messenger-RNA, mRNA). Moleküle, welche die Transkription beeinflussen, werden **Transkriptionsfaktoren** genannt. Dazu binden sie entweder direkt an die DNA oder an andere Moleküle, welche an die DNA andocken.

RNA-INTERFERENZ: GENE GEZIELT ABSCHALTEN

Zellen mit Zellkern besitzen einen „Aus-Schalter“, mit dem Gene, deren Code bereits abgelesen und in eine Boten-RNA (mRNA) übersetzt wurde, deaktiviert werden können. Dazu **binden kurze RNA-Fragmente** an die mRNA und sorgen gemeinsam mit verschiedenen Enzymen dafür, dass diese gespalten wird. Diesen als RNA-Interferenz (RNAi) bezeichneten Prozess machen sich Wissenschaftler zunutze, um Gene gezielt abzuschalten (**Gen-Knockdown**).



Das Phänomen ist von grundlegender Bedeutung für zelluläre Regulationsprozesse und das Verhalten von Tumorzellen. „MITF reguliert vermutlich die Transkriptions-Homöostase, den Gleichgewichtszustand zwischen den verschiedenen Transkriptionsfaktoren“, erklärt Martin Horstmann. Ist es überaktiv, werde die Transkription möglicherweise generell aktiviert, was zu einer „Sollwertverstellung“ führe und die Krebsentstehung fördere.

HOCHAKTUELLES ERGEBNIS

Aufgrund der Verbindung zwischen MITF und dem allgemeinen Transkriptionsfaktor TF2H sind die Erkenntnisse der Hamburger Krebsforscher ein Beitrag zu einem hochaktuellen Forschungsfeld. Erst 2014 hat eine Forschergruppe aus Boston einen Wirkstoff gefunden, der die Aktivität eines anderen, ebenfalls zum TF2H-Komplex gehörenden Proteins beeinflusst: „Es gibt Tumoren, die sind – man muss es wirklich sagen – sensationell empfindlich

für diesen CDK7-Hemmstoff“, sagt Martin Horstmann. „Es reichen Wirkstoffkonzentrationen im unteren Nanomolbereich: Die Transkription bricht ein und die Krebszellen hören auf zu wachsen.“

So weit sind er und seine Mitarbeiter noch lange nicht. Ihr Weg aber stimmt, wie Experimente mit Zellkulturen und im Tiermodell zeigen: Melanomzellen, in denen sie die Aktivität des Gens für MITF durch RNA-Interferenz gedämpft haben, zeigten auch nach langer Zeit überhaupt kein Tumorstadium mehr. Ihre Transkriptionsaktivität brach in diesem Fall fast komplett ein.

PROJEKT-STECKBRIEF

Regulation of the functional interface between NER and general transcription by MITF in the melanocytic lineage

Projektleitung
Mitarbeiter
Kooperationen

Prof. Dr. Martin Horstmann
Dr. Marcos Seoane Souto, Julia Strauss, Mashaallah Noshiravani
Prof. Dr. Jürgen Thomale (Universität Duisburg-Essen), Dr. Jinyan Du (Dana Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, USA), Prof. Dr. David E. Fisher (Harvard Medical School, USA), Prof. Dr. Johanna M. Brandner (Department of Dermatology, University Medical Center Hamburg), Prof. Dr. Udo Schumacher (Institute of Anatomy, University Medical Center Hamburg), Prof. Dr. Peter J. Wild (Institute of Surgical Pathology, University Hospital Zürich, Schweiz), Dr. Martin Zimmermann (Department of Pediatric Hematology and Oncology, Medical School Hannover)

Förderung

Deutsche Forschungsgemeinschaft, Fördergemeinschaft Kinderkrebs-Zentrum Hamburg e.V., Rüdiger Colditz Stiftung

GROSS ANGELEGTER LAUSCHANGRIFF

KOMMUNIKATIONSFEHLER ALS WEG ZU NEUEN THERAPIEN



DIRIGENTEN IM ZELL-ORCHESTER: AUF WELCHE SIGNALE HÖRT DER KREBS?

Ausgehend von der Hypothese, dass das Kommunikationsverhalten von Krebszellen eigenen Gesetzmäßigkeiten folgt, starteten Prof. Dr. Martin Horstmann und seine Kollegen vom Forschungsinstitut Kinderkrebs-Zentrum Hamburg den groß angelegten Versuch, Rezeptor-Tyrosinkinase-abhängige Signalnetzwerke in akuten lymphatischen Leukämien und Neuroblastomen zu vermessen. „Wir wurden mit einer ungeheuer großen Komplexität und Instabilität von Signalübertragungen konfrontiert, die eine Interpretation des Signaloutputs verhindert“, sagt Martin Horstmann.

KRANKHAFT KAMMUNIKATION

Dass die Signalweiterleitung in Krebszellen und damit ihr Kommunikationsverhalten gleichwohl der Schlüssel für neue Therapien ist, liegt auf der Hand: In einem Orga-

nismus wie dem menschlichen Körper kann das Zusammenspiel der rund 100 Billionen Körperzellen – ausgeschrieben: 100.000.000.000.000 – nur gelingen, wenn die einzelnen Zellen so wie die Mitglieder eines Orchesters für steuernde Anweisungen von außen empfänglich sind und einer strikten Selbstkontrolle gehorchen. Im Umkehrschluss bedeutet dies: Krebszellen entziehen sich den Kontrollinstanzen. Sie teilen sich unbegrenzt und wachsen zerstörerisch.

PRAGMATISCHER ANSATZ

„Bei vielen unterschiedlichen Krebserkrankungen hat man Mutationen in den zentralen Schaltstellen des Signalübertragungsnetzwerks einer Zelle identifiziert“, erklärt Martin Horstmann. Häufig seien Krebszellen sogar von der Aktivität eines bestimmten Signalwegs abhängig. Auch

das Überleben und Wachsen der von den Hamburger Forschern untersuchten Leukämiezellen ist abhängig von äußeren Signalen. Wenn sie an einen bestimmten Rezeptor auf der Zelloberfläche andocken, werden im Inneren der Zelle verschiedene Signalproteine aktiviert. „Aus der Vielzahl von identifizierten Signalereignissen ha-

„WIR WURDEN MIT EINER UNGEHEUER GROSSEN KOMPLEXITÄT UND INSTABILITÄT VON SIGNALÜBERTRAGUNGEN KONFRONTIERT.“

ben wir uns ganz pragmatisch ein Signalprotein – eine Kinase – herausgegriffen, das Wachstumsimpulse weiterleitet und versuchen nun, dieses funktionell zu beschreiben“, sagt Martin Horstmann. Die Kernfragen dabei lauten: Was passiert mit der Krebszelle, wenn man diese sogenannte PAK-Kinase blockiert? Welche Rolle spielt diese Kinase für das Fortschreiten des Krebses?

ANGRIFFSZIEL KINASEN

Als Signalproteine besetzen Kinasen im Kommunikationsnetz einer Zelle Schlüsselpositionen. Damit sind sie vielversprechende Ziele für eine therapeutische Intervention. „Eine Vielzahl von Kinase-Hemmstoffen ist in den letzten Jahren entwickelt worden, einige haben es in die klinische Anwendung geschafft“, sagt Martin Horstmann. Sie werden zum Beispiel eingesetzt bei Lungen-, Brust-, Haut- und Darmkrebs, bei chronisch myeloischer Leukämie (CML), bei Magen-Darm-Tumoren oder beim Leber-

KLINGELKNÖPFE UND KURIERE: KINASEN

Kinasen sind Proteine, die im Körper eine ganz bestimmte biochemische Reaktion ermöglichen. Sie heften Phosphatgruppen an ihre Zielmoleküle: sie phosphorylieren diese. Die Zielmoleküle werden dadurch aktiviert oder gehemmt.

Rezeptor-Tyrosinkinasen sind besondere Kinasen. Sie sitzen in der äußeren Membran einer Zelle und haben die **Funktion eines Klingelknopfes**. Wenn außen ein passendes Molekül an ihren Rezeptor bindet, es also „klingelt“, übertragen sie dieses Signal ins Zellinnere. Dort wird die Phosphatgruppe dann wie ein Staffelstab in einer **Kette biochemischer Reaktionen** von einem Signalprotein zum nächsten weitergegeben – bis es bei einem Protein ankommt, das daraufhin mit einer bestimmten Reaktion antwortet, die für den Stoffwechsel der Zelle von Bedeutung ist. Diese Art der zellulären Signalübertragung entlang einer biochemischen Reaktionskette wird auch als **Signaltransduktion** bezeichnet (lateinisch: trans „über“, ducere „führen“).

Für die Krebsforschung sind Tyrosinkinase interessant, weil sie besonders häufig an Prozessen beteiligt sind, die für das Überleben der Zelle wichtig sind. In Tumoren sind sie oft überaktiv, sodass die Tumorzelle fortwährend wächst und sich teilt.

zellkarzinom. Auch die Hamburger Krebsforscher sind auf einem guten Weg, eine bislang nicht als therapeutisches Ziel betrachtete Kinase in den Fokus der Leukämieforschung zu rücken.

PROJEKT-STECKBRIEF

Phosphotyrosin-abhängige Signalübertragungsnetzwerke in der ALL des Kindesalters und im Neuroblastom

Projektleitung	Prof. Dr. Martin Horstmann
Mitarbeiter	Ina Siekmann, Dr. Kevin Dierck, Dr. Allan Pernudi, Magdalena Trochimiuk, Marianne Klokow, Patrick Ehm, Florian Oyen
Kooperationen	PD Dr. Irmela Jeremias (Helmholtz Zentrum München), Prof. Dr. Albert Siekmann (ISAS, Dortmund), Prof. Dr. Manfred Jücker (UKE)
Förderung	Deutsche Krebshilfe, Burkhard Meyer Stiftung, Fördergemeinschaft Kinderkrebs-Zentrum Hamburg e.V., Deutscher Akademischer Austausch Dienst (DAAD), Erich und Gertrud Roggenbuck-Stiftung

FALSCHES SIGNAL

WIE KANN AUS EINER MUTATION KREBS ENTSTEHEN?

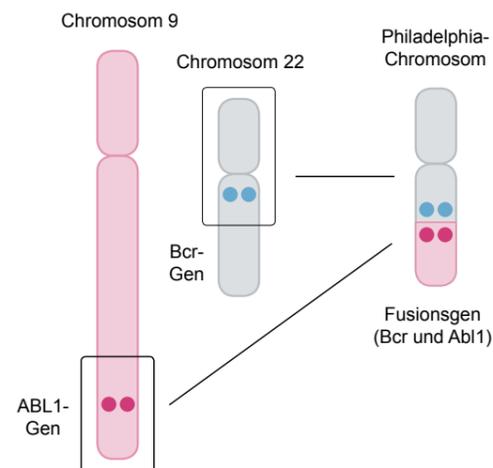
Wie kann es sein, dass ein aufgrund einer Mutation verändertes Protein Krebs auslösen kann? Und wie schafft es dieses Protein, eine Zelle zur unablässigen Teilung anzuregen, in den Zellzyklus einzugreifen und Schutzmechanismen einer Zelle auszuhebeln? Vermutung: In dem es das Kommunikationsnetz der Zelle verändert und Falschmeldungen an viele Adressaten schickt. Dieser Hypothese geht auch Dr. Peter Nollau vom Forschungsinstitut Kinderkrebs-Zentrum Hamburg nach. „Wir beschäftigen uns mit einer speziellen Untergruppe der akuten lymphatischen Leukämie“, sagt der Arzt und Forscher, der seit März 2014 am Institut eine eigene Arbeitsgruppe leitet. „Bei diesen Leukämieformen wurde vor Jahren festgestellt, dass bestimmte Signalproteine – Kinasen – verändert sind. Wir wollen im Detail verstehen, welche Folgen dies für die Zelle hat, welche zentralen Schaltstellen betroffen sind und wie man hier therapeutisch eingreifen kann“.

VIELE CHROMOSOMENBRÜCHE

Die von Peter Nollau und seinem Team untersuchten Leukämien werden als „BCR-ABL1-ähnliche Leukämien“ bezeichnet. Der Name bezieht sich auf ein Fusionsgen, das den sperrigen Namen BCR-ABL1 hat. Es entsteht, wenn Chromosomenstücke abbrechen und bei der Reparatur vertauscht werden. Leukämien, bei denen BCR-ABL1 vorhanden ist, werden als BCR-ABL1-positive Leukämien bezeichnet. Bei diesen Leukämien ist das Fusionsgen maßgeblich an der Entstehung der Erkrankung beteiligt. Denn das Protein, das von BCR-ABL1 gebildet wird, enthält eine Tyrosinkinase – ein Signalprotein, das zahlreiche andere Signalproteine aktiviert und so in die Steuerung der Zelle eingreift. Dadurch vermehrt sich die Zelle unkontrolliert und wird so zu einer Krebszelle. „Analysen, an denen auch Martin Horstmann beteiligt war, haben in den vergangenen Jahren aber gezeigt, dass eine Untergruppe von Hochrisikoleukämien, die BCR-ABL1-negativ sind, den BCR-ABL1-positiven Leukämien gleichen“, sagt Peter Nollau. „Das heißt, dass bei der Signalweiterleitung ähnliche Proteine beteiligt sind, obwohl die Ursache eine andere ist.“ In Leukämiezellen verschiedener Patienten seien bisher rund 100 verschiedene Mutationen beschrieben worden. Warum diese Fehler zu einer Leukämie führen, sei völlig unklar. Doch die Voraussetzungen, hier zu neuen Erkenntnissen zu gelangen,

seien gut: „Die unterschiedlichen molekularen Veränderungen sind im Prinzip bekannt, aber die Auswirkungen dieser Veränderungen auf die Zelle sind noch weitestgehend unverstanden.“ Um das herauszufinden, wollen die Forscher die ersten Schritte der Krebsentstehung nachbauen. Geplant ist, die Signalproteine nachzubilden, die aufgrund der falsch reparierten Chromosomenbrüche entstanden und

VERTAUSCHT: PHILADELPHIA-CHROMOSOM MACHT BCR-ABL1



Das Gen BCR-ABL1 liegt auf dem „Philadelphia-Chromosom“. Es ist das **klassische Beispiel für eine Chromosomenveränderung**, die Krebs auslöst. Bei mehr als 95 Prozent aller Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie (CML) ist es vorhanden, ebenso bei etwa 4 Prozent aller Kinder mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL).

Das in der US-Stadt Philadelphia entdeckte Chromosom ist das **Ergebnis eines molekularen Unfalls**: Während der Zellteilung brechen die Enden der Chromosomen 9 und 22 ab. Bei der anschließenden Reparatur werden die Enden vertauscht und mit den falschen Chromosomen verbunden. Dadurch entsteht auf dem nun veränderten Chromosom 22 – dem „Philadelphia-Chromosom“ – ein **neues Gen: das „Fusionsgen“ BCR-ABL1**.



„WIR VERSUCHEN SIGNALPROTEINE NACHZUBILDEN. DANACH UNTERSUCHEN WIR IN ZELLKULTUREN, WELCHEN EFFEKT DIESE PROTEINE AUF DAS SIGNALVERHALTEN DER ZELLEN HABEN.“ DR. PETER NOLLAU

nun bei diesen Leukämien aktiv sind. Dazu sollen die entsprechenden Gene in Zellen eingebracht und dort aktiviert werden. Innerhalb der Zellen wollen die Wissenschaftler dann beobachten, welchen Effekt jedes dieser aktivierten Signalproteine auf das Signalverhalten der Zellen hat. Hierzu wird ein eigens von den Forschern entwickeltes Nachweisverfahren, das SH2-Profilings, angewendet. Peter Nollau: „Die für uns spannenden Fragen sind: Führen die Proteine zu ähnlichen oder unterschiedlichen Signalmustern? Wie unterscheiden sich die BCR-ABL1-negativen von den BCR-ABL1-positiven Leukämien? Was sind die zentralen Stellgrößen, die dies beeinflussen?“

ERFOLGSGESCHICHTE KINASE-HEMMER

Dass die Blockade der für die Krebsentstehung und -aufrechterhaltung wichtigen Signalwege eine sehr erfolgreiche Behandlungsstrategie sein kann, zeigt das Beispiel Imatinib. Der Wirkstoff ist ein Kinase-Hemmer, der 2001 in Europa zur Behandlung der chronisch myeloischen Leukämie (CML) zugelassen wurde. „Vor Imatinib sind die meisten Patienten innerhalb weniger Jahre verstorben“, sagt Peter Nollau. „Heute, 14 Jahre nach der Zulassung, leben die meisten der damals behandelten CML-Patienten noch. Sie sind nicht geheilt, aber sie können die Krankheit durch Einnehmen des Wirkstoffs dauerhaft in Schach halten.“

FINGERABDRUCK AKTIVIERTER PROTEINE: SH2-PROFILING

Das SH2-Profilings ist eine molekularbiologische Methode zur Beschreibung und **Identifizierung von Proteinen** (Eiweißen). Sie wurde von Dr. Peter Nollau gemeinsam mit einem amerikanischen Kollegen entwickelt. Man nutzt dabei aus, dass Proteine **Andockstellen für andere Proteine** besitzen: die **SH2-Domänen**. Diese können sich aber nur mit phosphorylierten, also durch Bindung einer Phosphat-Gruppe aktivierten Proteinen verbinden (siehe Erklärungsboxen zu Kinasen S. 19).

Verwendet man isolierte, freie **SH2-Domänen als Sonden**, ist es möglich, die in einer Zelle vorhandenen Phosphorylierungsereignisse sichtbar zu machen und die von einer Tyrosinkinase **aktivierten Signalproteine zu markieren**. Mithilfe dieser Bindungsmuster – ihrer SH2-Profile, ihres „Fingerabdrucks“ – kann man dann diese **Proteine wiedererkennen**. Anschließend ist es möglich durch Massenspektrometrie diese Proteine eindeutig zu identifizieren und in Anschlussexperimenten **ihre Funktion in der Zelle zu untersuchen**.

Für diese Form der „Phosphoproteomanalytik“ stehen zurzeit rund 120 verschiedene menschliche SH2-Domänen als Sonden zur Verfügung.

PROJEKT-STECKBRIEF

Systematische Charakterisierung aberrant aktivierter Signalkaskaden in Hochrisiko-B-Zell-Leukämien zur Identifizierung neuer, therapeutischer Ziele

Projektleitung	Dr. Peter Nollau
Mitarbeiter	Dr. Sophia Buhs, Helwe Gerull
Kooperationen	Prof. Kazuya Machida, Prof. Bruce Mayer (University of Connecticut Health Center, CT, USA), Prof. Albert Sickmann (ISAS, Dortmund)
Förderung	Fördergemeinschaft Kinderkrebs-Zentrum Hamburg e.V.

ZUCKERZEICHEN

PROTEIN-OBERFLÄCHEN VERRATEN GEFÄHRLICHE KREBSVARIANTEN

Molekularbiologie ist kompliziert. Kein Wunder also, dass auch die Fachsprache zu Zungenbrechern neigt: „Ja, das ist das treffende Wort“, sagt Dr. Peter Nollau. „Darum geht es: Oberflächenverzuckerungsveränderungen.“ Die von ihm geleitete Forschungsgruppe beschäftigt sich in einem Projekt mit Zuckerstrukturen auf der Oberfläche von Proteinen. Bis 2017 wollen die Wissenschaftler bei der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) und beim Neuroblastom einen „Fingerabdruck der Verzuckerung“ erstellen.

INDIVIDUELLE ZUCKERKETTEN

Proteine werden durch den Stoffwechsel verändert, indem Zuckerstrukturen – Fachleute sagen Glykane – an ihre Oberfläche angeheftet werden. Glykane sind verzweigte Molekülketten aus mehr als tausend Grundbausteinen. Sie bedecken die Oberfläche der Proteine, sowohl innerhalb der Zellen als auch an deren Oberfläche. Dieser Zuckerüberzug ist so individuell, dass es möglich ist, verschiedene Zellarten voneinander zu unterscheiden. Und wie man inzwischen weiß, ändert sich die Struktur des Zuckerüberzugs, wenn Zellen entarten und zu Krebszellen werden. „Veränderte Glykanstrukturen sind ein wesentliches Merkmal von Tumorzellen“, erklärt Peter Nollau. „Sie beeinflussen den Krankheitsverlauf und korrelieren bei verschiedenen malignen Erkrankungen mit der Prognose.“

Die Glykosylierung, das Anheften von Zuckerstrukturen an Proteine, verändert die Arbeitsweise der Proteine. Sie spielt dem Forscher zufolge eine entscheidende Rolle bei der Kontrolle vieler biologisch wichtiger Prozesse, beispielsweise bei der Kommunikation zwischen Zellen, bei

der Signalübertragung innerhalb einer Zelle oder der Regulation des Proteintransports. Doch trotz der biologischen Bedeutung der Glykosylierung gebe es überraschenderweise nur wenige systematische Untersuchungen zur Zusammensetzung der Glykanstrukturen bei akuten lymphatischen Leukämien und beim Neuroblastom.

„Wir wollen diese Glykanstrukturen nun umfassender charakterisieren“, sagt Peter Nollau. Bei beiden Krankheiten sei ungeklärt, welche Bedeutung bestimmte Glykosylierungsmuster für die Prognose und den Verlauf der Erkrankungen haben. Welche Zuckerketten kennzeichnen besonders aggressive Neuroblastomzellen, welche Leukämien mit einem hohen Risiko für die Patienten?

BUNTE FÄHNCHEN

Und wie klärt man die Glykosylierungsmuster auf? Indem man Krebszellen mit Molekülsonden versetzt und anschließend mithilfe verschiedener biochemischer Nachweismethoden sichtbar macht: mit Durchflusszytometrie oder histochemischen Färbungen. Die Sonden dafür haben Peter Nollau und seine Mitarbeiter bereits entwickelt. Es sind Glykorezeptoren, die sich über ihre Glykan-Bindungsdomänen an jeweils unterschiedliche Abschnitte einer Glykankette heften können. Wenn alles klappt, werden diese kleinen Moleküle in Zukunft bunten Fähnchen gleich aus den Zuckerketten von Proteinen ragen. Und die Abfolge dieser Zeichen, das Glykosylierungsmuster eines Proteins, lässt sich dann vielleicht für eine verbesserte Diagnostik besonders gefährlicher Krebsvarianten nutzen – oder als Wegweiser zu neuen Angriffsziele für Therapien.

PROJEKT-STECKBRIEF

Analyse und Identifizierung von diagnostisch und therapeutisch relevanten Glykanstrukturen auf akuten lymphatischen Leukämien und Neuroblastomen

Projektleitung Dr. Peter Nollau
Mitarbeiter Dr. Annika Kurze, Dr. Naghme Mortezaei
Kooperationen Prof. Dr. C. Wagener (UKE), Prof. Dr. S. Flitsch, Prof. Dr. C. Eyers (University of Manchester, UK), Prof. Dr. O. Blixt (University of Copenhagen, Dänemark), Prof. Dr. P. Rudd (University of Dublin, Irland), Dr. G. Lauc (Genos Ltd., Zagreb, Kroatien), Dr. J. Kuballa (Galab Laboratories, Hamburg), Prof. Dr. M. Binder (UKE)
Förderung Europäische Union (FP7), Fördergemeinschaft Kinderkrebs-Zentrum Hamburg e.V.



AUF EIS GELEGT: GEWEBEPROBEN MIT KREBSZELLEN WERDEN IN FLÜSSIGEM STICKSTOFF EINGEFROREN

PROTEIN HEBELT ZELLSCHUTZ AUS NEUARTIGER MECHANISMUS LÄSST LEUKÄMIE ENTSTEHEN

Manchmal kann ein einziger Fehler fatale Folgen haben: Werden in Blutstammzellen die Bruchstücke zweier Chromosomen vertauscht, kann an der Fusionsstelle ein neues Gen entstehen, das unter Umständen eine Leukämie auslöst. Auf welche Weise solch ein Gen und das daraus entstandene Protein die Leukämieentstehung fördert, hat Dr. Thomas Sternsdorf in den vergangenen Jahren mithilfe einer neuen experimentellen Methode am Beispiel der akuten Promyelozytenleukämie (APL) untersucht. Der Biologe und seine Mitarbeiter haben dabei einen bislang nicht bekannten Mechanismus der Krebsentstehung beschrieben.

MODELLKRANKHEIT APL

„Die APL ist ein phantastisches Modellsystem, um die Mechanismen, die bei der Entstehung von Krebs eine Rolle spielen, besser verstehen zu lernen“, sagt Thomas Sternsdorf. Eine APL ist immer die Folge einer versehentlichen Gen-Fusion. Werden abgebrochene Stücke der Chromosomen 15 und 17 vertauscht und falsch zusammengebaut, entsteht an der Bruchstelle ein sogenanntes Fusionsgen. Sein Name setzt sich aus den neu kombinierten Teilen zusammen: PML-RAR-alpha. Beide Komponenten liefern einen Beitrag zur Entstehung der APL. Der RAR-alpha-Teil



ÜBERAKTIVE AUFS ALTENTEIL: ZELLULÄRE SENESZENZ

Mithilfe der zellulären **Seneszenz** kann sich ein langlebiger, mehrzelliger Organismus **vor Krebs schützen**. Zelluläre Seneszenz ist aber vor allem für das geordnete Wachsen eines Körpers wichtig. Ein Körper wird ständig umgebaut. Ein Mensch wechselt zum Beispiel alle drei Monate seine Blutzellen komplett aus. Das bedeutet, dass sich Phasen von Zellwachstum mit Phasen abwechseln müssen, in denen sich die Zellen nicht mehr teilen, sondern einfach ihre Funktion erfüllen. Den Zellen steht daher von Natur aus ein **begrenztes Kontingent an Teilungen** zu. Das reicht unter Normalbedingungen für die vorgesehene Lebensspanne der Zelle aus. Ist die Zahl der zulässigen Teilungen erreicht, wird sie aufs Altenteil geschickt: Sie hört auf, sich zu teilen. Kommt es zu einer krebsauslösenden Mutation, beginnen Zellen, sich unablässig zu teilen: Sie schöpfen ihr Teilungskontingent in Rekordzeit aus. In dem Fall kann der Körper den krebsauslösenden Prozess stoppen, bevor echte Tumorzellen entstehen. Die **Zellen werden dank der zellulären Seneszenz inaktiviert**. Erst wenn dieser Schutzmechanismus auf irgendeine Art ausgeschaltet wird, kann die mutierte Zelle zu einer echten Krebszelle werden.

des Proteins fördert das Wachstum der Zellen. „Der PML-Teil inaktiviert einen grundlegenden Mechanismus, mit dem sich ein Organismus vor Krebs schützen kann, die sogenannte zelluläre Seneszenz“, erklärt Thomas Sternsdorf. Durch das Aushebeln des Zellschutzes werden die reifen Blutzellen wahrscheinlich auch sehr viel empfindlicher für weitere Schädigungen. „Dadurch kann nach der ersten Schädigung eine zweite Schädigung erfolgen, welche die Leukämie voll ausbrechen lässt. Ohne PML-RAR-alpha hätte die zweite Schädigung praktisch keinen Effekt, da die betroffene Zelle durch Zellseneszenz inaktiviert würde.“

VERDICHTE VERPACKUNG

Um zu verstehen, wie das Protein Krebs verursacht, haben die Hamburger Forscher in molekularbiologischer Kleinarbeit die Vorgänge im Zellkern nachvollzogen. Zunächst



„IM IDEALFALL IST ES EIN MECHANISMUS, DER BEI ALLEN KREBSARTEN EINE ROLLE SPIELT. JEDE TUMORZELLE MUSS DIE SENESZENZ ÜBERWUNDEN HABEN, UM SICH UNENDLICH OFT TEILEN ZU KÖNNEN.“ DR. THOMAS STERNSDORF

wurden Bereiche des Proteins so verändert, dass es in Mäusezellen unter Laborbedingungen optimal arbeiten kann. Danach veränderten sie Schritt für Schritt die Komponenten RAR-alpha und PML und beobachteten die Folgen in den Zellkulturen. Das Ergebnis: PML-RAR-alpha bewirkt die Auflösung der durch PML definierten PML-Nuclear Bodies, Proteinkomplexen im Inneren des Zellkerns.

Diese sind wiederum wichtig für die Ausbildung des PAX-Komplexes. Dieser Molekülverbund ist in der Lage, die Verpackung der DNA, das sogenannte Chromatin, so zu verdichten, dass die darunter liegenden Gene nicht mehr abgelesen werden können. Dies bewirkt einen Zellteilungsarrest. Kurz: Indem PML-RAR-alpha die Bildung des PAX-Komplexes verhindert, verhindert es die Verdichtung der DNA-Verpackung und schaltet so die schützende Inaktivierung entstehender Krebszellen ab.

GRUNDLEGENDER MECHANISMUS

„Das ist ein neuer, bisher noch nicht beobachteter Effekt eines Onkoproteins, eines Proteins, das Krebs auslösen kann“, erklärt Thomas Sternsdorf. „Das Interessante daran ist, dass er einen frühen Schritt in der Entstehung von Krebs betrifft. Durch die beobachtete Veränderung der DNA-Verpackung ändert sich die gesamte Landschaft von

aktiven und inaktiven Genen im Zellkern.“ Die Erkenntnisse können auch bei anderen Krebsarten weiterhelfen: Mutationen in Komponenten desselben Schutzmechanismus sind zum Beispiel auch schon bei kindlichen Hirntumoren und neuroendokrinen Tumoren beschrieben worden.

ATTRAKTIVE ZIELE FÜR NEUE WIRKSTOFFE

Es gibt zwar bereits Therapien, die über die Aktivierung der zellulären Seneszenz funktionieren. Doch die greifen sowohl gesunde Zellen als auch Krebszellen an, in dem sie die DNA massiv schädigen. Thomas Sternsdorf will die Seneszenz lieber auf elegantere Art durch Umlegen des richtigen molekularen Schalters aktivieren. Der Vorteil der Methode: Werden Zellen aufs Altenteil geschickt, können sie sich nicht mehr teilen, aber sie bleiben am Leben. Gewebeschädigungen, die entstehen, wenn Krebszellen getötet werden, könnten so verhindert werden.

Zunächst will Thomas Sternsdorf mit seiner Arbeitsgruppe herausfinden, welche Gene von der Chromatin-Umverteilung betroffen sind. „Außerdem möchten wir gerne wissen, wie die daran beteiligten Proteinkomplexe genau aussehen.“ Dadurch ließen sich vielleicht neue „Drug-Targets“ finden, attraktive Zielmoleküle für mögliche neue Wirkstoffe.

PROJEKT-STECKBRIEF

Molekulare Mechanismen der Leukämogenese

Projektleitung	Dr. Thomas Sternsdorf
Mitarbeiter	Dr. Katharina Korf, Alexander Haschke
Kooperationen	Dr. Harald Wodrich (Universität Bordeaux, Frankreich), Prof. Dr. Ronald M. Evans (Salk Institute La Jolla, CA, USA), Dr. Sabrina Schreiner, Prof. Dr. Thomas Dobner, Dr. Dennis Eggert (HPI, Hamburg)
Förderung	Deutsche Forschungsgemeinschaft, Europäische Union, Else Kröner-Fresenius-Stiftung, Fördergemeinschaft Kinderkrebs-Zentrum Hamburg e.V.

MUTTER ODER VATER WER IST BEI LEUKÄMIE DER BESSERE SPENDER?

Wenn bei einer Leukämie kein besser passender Spender für eine Stammzelltransplantation zu finden ist, sind die Eltern für ein erkranktes Kind oft die letzte Rettung. Eine wichtige Frage ist dabei: Wer von beiden ist besser geeignet? Prof. Dr. Ingo Müller, Dr. Anne Kruchen und ihre Kollegen am Forschungsinstitut Kinderkrebs-Zentrum Hamburg sind in Zusammenarbeit mit Professor Dr. Boris Fehse und Tanja Stahl am UKE der Antwort in den vergangenen Jahren näher gekommen.

„Bevor die Mutter oder der Vater als Spender in Frage kommen, sucht man immer erst nach besser geeigneten Spendern, die in möglichst vielen Gewebemerkmalen – dem HLA-System – mit dem Empfänger übereinstimmen“, erklärt Ingo Müller, der als Oberarzt an der Klinik für Pä-

diatrische Hämatologie und Onkologie am UKE für Stammzelltransplantationen zuständig ist. Denn das ist die große Herausforderung bei jeder Transplantation: einerseits eine Abstoßungsreaktion und andererseits eine Überreaktion der übertragenen Zellen gegen den Körper des Empfängers zu verhindern.

ELTERN ALS LETZTE RETTUNG

Die besten Spender sind daher Geschwister. Gibt es keine oder passen sie nicht, suchen Ärzte wie er in den Spenderregistern, in denen in Deutschland rund 8 Millionen Menschen, weltweit sogar 25 Millionen gespeichert sind, nach einem Fremdspender, einem Menschen, der zufälligerweise die gleichen Gewebemerkmale besitzt. „Am Ende bleiben knapp 20 Prozent der Patienten übrig, für die man keinen passenden Spender findet“, sagt Ingo Müller. Diesen Patienten habe man früher nicht helfen können. Heutzutage nimmt man die Eltern.

Derart riskante Transplantationen können gelingen, weil es inzwischen möglich ist, alle unerwünschten Zellen herauszufiltern oder abzutöten. Sinnvoll ist eine solche haploidente hämatopoetische Stammzelltransplantation (hHSCT) laut Ingo Müller zum Beispiel bei Hochrisiko-Leukämien, also dann wenn eine Leukämie wieder aufflammt und nicht durch eine Chemotherapie behandelt werden kann. Die Gefahr von Abstoßungsreaktionen ist dabei hoch. Denn ein Kind stimmt in seinen genetischen Gewebemerkmalen nur halb mit den Eltern überein.

MÜTTER SIND OFT DIE BESSEREN SPENDER

Mutter oder Vater – das war lange keine Frage. Inzwischen weiß man, dass unter bestimmten Bedingungen 40 Prozent mehr Kinder überleben, wenn die Mutter die Stammzellen spendet. „Was die Gründe dafür sind, ist eine spannende Frage“, sagt Ingo Müller. „Die Schwangerschaft muss das Immunsystem der Mutter verändert haben, sodass sich die Gewebe von Mutter und Kind auch lange nach der Geburt weniger fremd sind als die Gewebe von Vater und Kind.“ Ein Phänomen, das fetomaternaler Mikrochimärismus (fM) genannt wird, brachte den Arzt und seine Mitarbeiter



„DIE SCHWANGERSCHAFT MUSS DAS IMMUNSYSTEM DER MUTTER VERÄNDERT HABEN, SODASS SICH DIE GEWEBE VON MUTTER UND KIND AUCH LANGE NACH DER GEBURT WENIGER FREMD SIND.“ PROF. DR. INGO MÜLLER

schließlich auf eine Idee: Bei jeder Schwangerschaft gelangen Zellen von Mutter und Kind in den anderen Körper. Dort können sie auch nach der Entbindung weiter in der Blutbahn leben – mitunter sogar jahrzehntelang. Durch Untersuchungen an Patientenproben konnten die Hamburger Krebsforscher schließlich zeigen: Mütter, in deren Körper kindliche Zellen überlebt hatten, sind bessere Stammzellspender als Väter. Die Überlebensrate der Kinder betrug in diesen Fällen rund 70 Prozent. Können dagegen nach der Schwangerschaft keine kindlichen Zellen im Körper der Mutter nachgewiesen werden, beträgt dieser Wert lediglich etwa 30 Prozent. Dann sollten besser die Väter die Stammzellen spenden.

NOCH KEINE EMPFEHLUNG

„Bisher haben wir das aber nur an 59 Fällen untersucht“, schränkt Ingo Müller ein. Weitere Untersuchungen seien notwendig, bevor man das Ergebnis als allgemeingültig betrachten könne. „Außerdem wollen wir die molekularen Mechanismen verstehen, die dieser Beobachtung zugrunde liegen. Warum überleben mehr Kinder wenn fetomaternaler Mikrochimärismus vorliegt?“ Beeinflusst wird eine Abstoßungsreaktion des Empfängers auch von KIR-Molekülen (KIR: killer immunoglobulin-like receptors).

Diese sitzen auf der Oberfläche von Immunzellen und können das Immunsystem aktivieren oder hemmen. „Wenn die aktivierenden Signale überwiegen, überleben mehr Kinder ihre Leukämie als wenn dies nicht der Fall ist“, sagt Ingo Müller. „Wir wollen nun untersuchen, ob und wenn ja wie das KIR-System mit dem fetomaternalen Mikrochimärismus zusammenhängt.“

HLA-SYSTEM: MEINS ODER DEINS?

Wie unterscheiden Immunzellen, ob eine andere Zelle aus „ihrem“ Körper stammt oder fremd ist? Körperzellen tragen eine „Plakette“ – auf ihrer Zellmembran verankerte Glykoproteine – anhand derer Abwehrzellen des Immunsystems zwischen „körpereigen“ und „körperfremd“ unterscheiden können. Festgelegt wird das Aussehen dieser Proteine durch verschiedene Gene, die als humanes Leukozyten-Antigen-System (HLA-System) zusammengefasst werden.

Je ähnlicher die verschiedenen HLA-Merkmale zweier Menschen sind, desto geringer ist bei einer Transplantation die Gefahr von Komplikationen.

STAMMZELLTRANSPLANTATION

Bei einer Blutstammzelltransplantation werden Stammzellen des blutbildenden Systems – die hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark – vom Spender auf den Empfänger übertragen. Bei einem Leukämiepatienten muss manchmal die Chemotherapie so hoch dosiert werden, dass nicht nur die Leukämiezellen, sondern auch die gutartigen Stammzellen abgetötet werden. Dann müssen die Stammzellen der Patienten durch gesunde Stammzellen des Spenders ersetzt werden.

Haploidentische Stammzelltransplantation:

Die gespendeten Stammzellen sind entweder vom Vater oder von der Mutter. Mit beiden teilt ein Kind meistens die Hälfte seiner Gewebemerkmale und Gene, es ist mit diesen haplo-(=halb)ident.

Autologe Stammzelltransplantation:

Die Stammzellen werden dem Patienten selbst vor der Chemotherapie und Bestrahlung entnommen, eingelagert und hinterher wieder eingepflanzt. Krebszellen werden herausgefiltert.

Allogene Stammzelltransplantation:

Die Stammzellen werden einem anderen Menschen entnommen, der zufällig in mindestens 9 von 10 wichtigen Gewebemerkmalen mit dem Empfänger übereinstimmt.

PROJEKT-STECKBRIEF

Immunologische Phänomene und Outcome bei Kindern nach HLA-haploidenter Stammzelltransplantation von Mutter oder Vater

Projektleitung	Prof. Dr. Ingo Müller
Mitarbeiter	Dr. Anne Kruchen, Dr. Friederike Gieseke
Kooperationen	Prof. Dr. Boris Fehse (UKE), Prof. Dr. Rupert Handgretinger (Tübingen), Prof. Dr. Roland Meisel (Düsseldorf), Prof. Dr. Peter Bader (Frankfurt), PD Dr. Johann Greil (Heidelberg), Prof. Dr. Bernd Gruhn (Jena)
Förderung	Forschungs- und Wissenschaftsstiftung Hamburg, Rüdiger Colditz Stiftung, Fördergemeinschaft Kinderkrebs-Zentrum Hamburg e.V.

MOLEKULARE ZIELFAHNDUNG

SELTENE ANTIKÖRPER HELFEN GEGEN DAS NEUROBLASTOM

CHEMISCHE LENKWAFFEN: ANTI-KÖRPER

Antikörper sind wichtige Bestandteile des Immunsystems und haben eine faszinierende Eigenschaft: Ihre molekulare Struktur wird verändert, um noch besser an ein Ziel – einen Krankheitserreger oder eine Krebszelle – zu passen, und diese Struktur wird dann dauerhaft beibehalten. So **wie ein Schlüssel zu einem Schloss** passt, passt ein Antikörper in der Regel nur zu einem bestimmten Ziel (das als Antigen bezeichnet wird). Trifft ein Antikörper auf sein entsprechendes Antigen, aktiviert er die Abwehrmechanismen des Immunsystems.

Das Gedächtnis der Antikörper-produzierenden B-Zellen ist die **molekulare Grundlage des Impfens**: Die B-Zellen lernen dabei abgeschwächte Krankheitserreger kennen, merken sich diese und können im Ernstfall schnell die Immunantwort auslösen.

Wenn heutzutage in der Onkologie von zielgerichteten Therapien die Rede ist, ist der Wirkstoff häufig ein gentechnisch hergestellter Antikörper.

Chemisch betrachtet **gehören Antikörper zu den Eiweißen** (Proteinen) und werden auch als Immunglobuline bezeichnet. Antikörper werden von B-Lymphozyten produziert, die zu den weißen Blutkörperchen gehören. Je nach Aufbau und Eigenschaft werden die folgenden Antikörpergruppen unterschieden: IgA (Immunglobulin A), IgD, IgE, IgG und IgM. Die verschiedenen Antikörper schwimmen entweder frei im Blut, sind Bestandteil von Körperflüssigkeiten (z. B. Speichel) oder befinden sich auf der Oberfläche von Immunzellen.

PROJEKT-STECKBRIEF

Natürlich vorkommende humane anti-Neuroblastom-IgM-Antikörper für die Immuntherapie des Neuroblastoms

Projektleitung	Prof. Dr. Ingo Müller
Mitarbeiter	Dr. Andreas Hunczek, Anica Ackermann
Kooperationen	Institut für Transfusionsmedizin, UKE
Förderung	Fördergemeinschaft Kinderkrebs-Zentrum Hamburg e.V., Hilfe für krebserkrankte Kinder Seevetal e.V.

Am Anfang dieses Projekts steht eine Entdeckung, die 1996 am UKE gemacht wurde: Rund drei Prozent aller Menschen tragen von Natur aus in ihrem Blut einen Antikörper, der Neuroblastomzellen tötet. Diesen Antikörper eines Tages bei Kindern mit Neuroblastom gegen die Krebszellen einsetzen zu können, ist das Ziel, das Prof. Dr. Ingo Müller und sein Team verfolgen.

„Eigentlich würde man erwarten, dass dieser Antikörper schon längst in der klinischen Praxis verwendet wird“, sagt der Krebsforscher. Immerhin sei die Entdeckung fast 20 Jahre her.

Das Hauptproblem ist der Antikörper selbst: Der humane anti-Neuroblastom-IgM-Antikörper ist extrem selten. Und sein molekulares Ziel gehört zu einer Gruppe von Molekülen, die mit den vorhandenen molekularbiologischen Methoden nur sehr schwer zu untersuchen sind.

MOLEKULARBIOLOGISCHES PUZZLESPIEL

Um überhaupt herauszufinden, an welche Struktur auf der Oberfläche von Neuroblastomzellen dieser Antikörper andockt, mussten die Wissenschaftler mitunter tief in die molekularbiologische Trickkiste greifen: „Wir haben die Antikörper mit kleinen Signalmolekülen markiert oder den Stoffwechsel von Neuroblastomzellen beeinflusst, um deren Oberflächenstrukturen zu verändern“, sagt Ingo Müller.

Durch alle diese verschiedenen Untersuchungsansätze habe sich dann Stück für Stück das fertige Bild zusammengesetzt. „Nun, nach fünf Jahren Arbeit, können wir sagen: Wir kennen die Zielstruktur.“



FAHNDUNG IM LABOR: STÜCK FÜR STÜCK WIRD DIE ZIELSTRUKTUR DES ANTIKÖRPERS ERKENNBAR

NEUE AUFGABE: WO WIRD DER ANTIKÖRPER PRODUZIERT?

Jetzt wollen er und seine Mitarbeiter herausfinden, wo der Antikörper produziert wird. Im Blut von Freiwilligen, die diesen Antikörper tragen, suchen sie nun nach B-Zellen. „Wenn wir diese B-Zelle haben, könnten wir ihre genetische Information ablesen und so an den Bauplan des Antikörpers gelangen“, erklärt Ingo Müller. Mithilfe gentechnischer Verfahren sei es dann möglich, im Labor beliebig viele Antikörper herzustellen. B-Zellen sind grundsätzlich recht selten. Nur etwa fünf Prozent aller weißen Blutkörperchen sind B-Zellen. „Unter diesen diejenigen zu finden, die den gesuchten Antikörper produzieren, macht die Aufgabe sehr schwierig“, sagt Ingo Müller.

SOFORTHILFE: ANTI-KÖRPER IN DEN KÜHLSCHRANK

Bis es soweit ist, werden er und seine Mitarbeiter auf molekularbiologische Fleißarbeit setzen: Sie extrahieren die anti-Neuroblastom-IgM-Antikörper aus Blutproben und frieren sie ein. Auch auf diese Weise könnte ein Kind mit einem Neuroblastom die Immuntherapie bekommen.

NERVENWUCHERUNGEN: NEUROBLASTOME

Neuroblastome sind **feste (solide) Tumore**. Sie gehören zu den Krebsarten, die Kinder häufig treffen. In Deutschland erkranken **jährlich rund 150 Kinder** neu an dieser Wucherung des Nervengewebes.

Beim Neuroblastom verharren die Zellen des Tumors – ähnlich der Leukämie – in einem unreifen Entwicklungsstadium. Neuroblastome können im gesamten Körper entstehen, überall dort, wo sich das sogenannte sympathische Nervengewebe befindet. Sehr häufig kommen sie entlang der **Wirbelsäule** und im **Nebennierenmark** vor.

Eine Besonderheit des Neuroblastoms ist, dass sich rund zehn Prozent der Tumoren, selbst wenn sie bereits Metastasen gebildet haben, ohne Chemotherapie zurückbilden.

Die Prognose ist für Betroffene, bei denen sich Metastasen gebildet haben, aber insgesamt schlecht: Nach fünf Jahren leben trotz intensiver Therapie nur noch etwa vier von zehn Kindern.



„Wir haben unsere Patienten immer vor Augen“

PROF. DR. MARTIN HORSTMANN,

WISSENSCHAFTLICHER LEITER FORSCHUNGSINSTITUT KINDERKREBS-ZENTRUM HAMBURG

Herr Professor Horstmann, viele Kinder, bei denen eine Krebserkrankung geheilt wurde, leiden im späteren Leben unter den Folgen der Chemotherapie. Wie können die Forschungsarbeiten des Instituts dazu beitragen, diese Spätfolgen zu mindern?

Die Behandlung von Krebserkrankungen bei Kindern ist eine der ganz großen Erfolgsgeschichten der Medizin. Wie wir aber zunehmend erkennen müssen, hat dieser Erfolg einen hohen Preis. Das liegt daran, dass die eingesetzten Verfahren eher ungerichtet wirken. Im Rahmen der konventionellen Chemotherapie bekommen die Patienten zellschädigende – zytotoxische – Substanzen verabreicht. Damit gelingt es, schnell wachsende Zellen wie Krebszellen zu kontrollieren. Es werden aber auch andere Zellen in Mitleidenschaft gezogen. Ein weiteres Problem ist die Genotoxizität der Chemo- und der Strahlentherapie. Wir mischen damit die genetische Zusammensetzung der Zellen auf und hinterlassen dort bleibende Schäden. Diese können zu Langzeitproblemen führen, wie Zweittumoren, Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder psychischen Störungen. Es gibt aber einige Beispiele, die zeigen, wie die Krebstherapie der Zukunft aussehen kann. Dort ist es gelungen, aufgrund der Kenntnisse über die molekularen Ursachen einer Krebserkrankung, eine zielgerichtete Therapie zu entwickeln, welche die Krankheit kontrolliert und langfristig weniger Schäden hinterlässt.

Wenn man wie Sie Grundlagenforschung betreibt, verliert man dann nicht irgendwann vor lauter Genen, Signalwegen und Transkriptionsfaktoren die Patienten aus dem Blickfeld?

Das ist ein Phänomen, das man bei wissenschaftlichen Einrichtungen beobachten kann, die losgelöst von der Medizin arbeiten. Das trifft auf uns – wie auch auf die universitäre Medizinforschung – nicht zu. Unser Institut ist eng mit dem UKE verzahnt. Wir haben unsere Patienten immer vor Augen und forschen an ihrer Erkrankung. Ich bin Arzt und Wissenschaftler. Ich sehe regelmäßig Patienten und werde mit ihren klinischen Problemen konfrontiert. Ich kann daher

gut einschätzen, was die Patienten brauchen und wovon sie in Zukunft profitieren können. Dieses Wissen nehmen ich und meine Mitarbeiter mit ins Labor, wenn wir uns dort den molekularen Mechanismen zuwenden, die einer Krebserkrankung zugrunde liegen.

Sie haben die Forschungsschwerpunkte des Instituts neu definiert und wollen sich auf akute Leukämien, Stammzell- und Immuntherapie konzentrieren. Warum?

Wir wollen uns fokussieren. Es geht darum, mit den vorhandenen Ressourcen zu haushalten und diese effektiv einzusetzen. Wir konzentrieren uns auf akute Leukämien und die Stammzell- und Immuntherapie, weil in diesen Gebieten unsere größte Expertise liegt. Bei dieser Fokussierung soll es aber auf Dauer nicht bleiben. Wir planen die Gründung einer neuroonkologischen Arbeitsgruppe, die sich mit Tumoren des Zentralnervensystems beschäftigt. Das werden wir umsetzen, wenn wir für die Leitung dieser Arbeitsgruppe einen Wissenschaftler gefunden haben, der perfekt zu uns passt.

Wo soll das Institut in fünf Jahren stehen, was wollen Sie bis dahin erreichen?

Dann haben wir hoffentlich weitere entscheidende Forschungsbeiträge zu den molekularen Eigenschaften von Tumorzellen geleistet. Ich wünsche mir, dass wir noch mehr molekulare Stratifizierungsmarker identifiziert haben. Es ist einer der größten Erfolge des vergangenen Jahrzehnts, dass die Risikostratifizierung, die Einschätzung des individuellen Erkrankungsrisikos der Patienten, Eingang in die Therapieprotokolle gefunden hat. Ein Riesenfortschritt wäre zum Beispiel die Bestimmung des Erkrankungsrisikos bei Diagnosestellung einer Leukämie und die gezielte Intervention zu Beginn einer Behandlung. Ich wünsche mir auch, dass wir dann eine etablierte neuroonkologische Gruppe haben, die produktiv arbeitet, und dass das Institut international weithin sichtbar wahrgenommen wird. Wenn wir das in den kommenden fünf Jahren schaffen könnten, hätten wir wirklich viel erreicht.

Publikationen 2012

Transcriptional activation of the adenoviral genome is mediated by capsid protein VI. Schreiner S, Martinez R, Groitl P, Rayne F, Vaillant R, Wimmer P, Bossis G, Sternsdorf T, Marcinowski L, Ruzsics Z, Dobner T, Wodrich H. *PLoS Pathog.* 2012 Feb;8(2):e1002549.

A prospective evaluation of degranulation assays in the rapid diagnosis of familial hemophagocytic syndrome. Bryceson YT, Pende D, Maul-Pavicic A, Gilmour KC, Ufheil H, Vraetz T, Chiang SC, Marcenaro S, Meazza R, Bondzio I, Walshe D, Janka G, Lehmborg K, Beutel K, zur Stadt U, Binder N, Arico M, Moretta L, Henter JI, Ehl S. *Blood* 2012 Mar 22;119(12):2754-63.

Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, Valteau-Couanet D, Gruhn B, Rovelli A, Boelens JJ, Hewitt A, Schrum J, Schulz AS, Müller I, Stein J, Wynn R, Greil J, Sykora KW, Matthes-Martin S, Führer M, O'Meara A, Toporski J, Sedlacek P, Schlegel PG, Ehlert K, Fasth A, Winiarski J, Arvidson J, Mauz-Körholz C, Ozsahin H, Schrauder A, Bader P, Massaro J, D'Agostino R, Hoyle M, Iacobelli M, Debatin KM, Peters C, Dini G. *Lancet.* 2012 Apr 7;379(9823):1301-9.

Recent advances in the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Bode SF, Lehmborg K, Maul-Pavicic A, Vraetz T, Janka G, Stadt UZ, Ehl S. *Arthritis Res Ther.* 2012 Jun 8;14(3):213.

Distinct mutations in STXBP2 are associated with variable clinical presentations in patients with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 (FHL5). Pagel J, Beutel K, Lehmborg K, Koch F, Maul-Pavicic A, Rohlf AK, Al-Jefri A, Beier R, Bomme Ousager L, Ehlert K, Gross-Wieltsch U, Jorch N, Kremens B, Pekrun A, Sparber-Sauer M, Mejstrikova E, Wawer A, Ehl S, Zur Stadt U, Janka G. *Blood.* 2012 Jun 21;119(25):6016-24.

Caspofungin as antifungal prophylaxis in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. Döring M, Hartmann U, Erbacher A, Lang P, Handgretinger R, Müller I. *BMC Infect Dis.* 2012 Jul 2;12:151.

Siglec-7 tetramers characterize B-cell subpopulations and leukemic blasts. Gieseke F, Mang P, Viebahn S, Sonntag I, Kruchen A, Erbacher A, Pfeiffer M, Handgretinger R, Müller I. *Eur J Immunol.* 2012 Aug;42(8):2176-86.

The significance of PTEN and AKT aberrations in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. Zuurbier L, Petricoin EF, Vuerhard MJ, Calvert V, Kooi C, Buijs-Gladines J, Smits WK, Sonneveld E, Veerman AJ, Kamps WA, Horstmann M, Pieters R, Meijerink JP. *Haematologica.* 2012 Sep;97(9):1405-13.

Cerebral gray and white matter changes and clinical course in metachromatic leukodystrophy. Groeschel S, I Dali C, Clas P, Böhringer J, Duno M, Krarup C, Kehrer C, Wilke M, Krägeloh-Mann I., *Neurology.* 2012 Oct 16;79(16):1662-70.

Analysis of posaconazole as oral antifungal prophylaxis in pediatric patients under 12 years of age following allogeneic stem cell transplantation. Döring M, Müller C, Johann PD, Erbacher A, Kimmig A, Schwarze CP, Lang P, Handgretinger R, Müller I. *BMC Infect Dis.* 2012 Oct 19;12:263.

Quantification of minimal residual disease (MRD) in acute lymphoblastic leukemia (ALL) using amplicon-fusion-site polymerase chain reaction (AFS-PCR). Weber A, Taube S, Zur Stadt U, Horstmann M, Krohn K, Bradtke J, Teigler-Schlegel A, Leiblein S, Christiansen H. *Exp Hematol Oncol.* 2012 Nov 9;1(1):33.

Leukemia-associated mutations in SHIP1 inhibit its enzymatic activity, interaction with the GM-CSF receptor and Grb2, and its ability to inactivate PI3K/AKT signaling. Brauer H, Strauss J, Wegner W, Müller-Tidow C, Horstmann M, Jücker M. *Cell Signal.* 2012 Nov;24(11):2095-101.

IL-15-stimulated CD3/CD19-depleted stem-cell boosts in relapsed pediatric patients after haploidentical SCT. Pfeiffer MM, Schumm M, Müller I, Handgretinger R, Lang P. *Leukemia.* 2012 Nov;26(11):2435-9.

Eradication of pulmonary aspergillosis in an adolescent patient undergoing three allogeneic stem cell transplantations for acute lymphoblastic leukemia. Döring M, Zierl A, Mezger M, Lang P, Handgretinger R, Müller I. *Case Rep Transplant.* 2012;2012:672923.

Basic biology and clinical application of multipotent mesenchymal stromal cells: from bench to bedside. Kuçi S, Henschler R, Müller I, Biagi E, Meisel R. *Stem Cells Int.* 2012;2012:185943.

In vivo imaging enables high resolution preclinical trials on patients' leukemia cells growing in mice. Terziyska N, Alves CC, Groiss V, Schneider K, Farkasova K, Ogris M, Wagner E, Ehrhardt H, Brentjens RJ, Zur Stadt U, Horstmann M, Quintanilla-Martinez L, Jeremias I. *PLoS One.* 2012;7(12):e52798.

Publikationen 2013

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in Syntaxin-11 deficient mice: T-cell exhaustion limits fatal disease. Kögl T, Müller J, Jessen B, Schmitt-Graeff A, Janka G, Ehl S, Zur Stadt U, Aichele P. *Blood.* 2013 Jan 24;121(4):604-13.

Syntaxin 11 is required for NK and CD8(+) T-cell cytotoxicity and neutrophil degranulation. D'Orlando O, Zhao F, Kasper B, Orinska Z, Müller J, Hermans-Borgmeyer I, Griffiths GM, Zur Stadt U, Bulfone-Paus S. *Eur J Immunol.* 2013 Jan;43(1):194-208.

Allogeneic hematopoietic cell transplantation for XIAP deficiency: an international survey reveals poor outcomes. Marsh RA, Rao K, Satwani P, Lehmsberg K, Müller I, Li D, Kim MO, Fischer A, Latour S, Sedlacek P, Barlogis V, Hamamoto K, Kanegane H, Milanovich S, Margolis DA, Dimmock D, Casper J, Douglas DN, Amrolia PJ, Veys P, Kumar AR, Jordan MB, Bleasing JJ, Filipovich AH. *Blood.* 2013 Feb 7;121(6):877-83.

One goal, different strategies--molecular and cellular approaches for the treatment of inherited skin fragility disorders. Hünefeld C, Mezger M, Kern JS, Nyström A, Bruckner-Tuderman L, Müller I, Handgretinger R, Röcken M. *Exp Dermatol.* 2013 Mar;22(3):162-7.

Juvenile metachromatic leukodystrophy 10 years post transplant compared with a non-transplanted cohort. Krägeloh-Mann I, Groeschel S, Kehrler C, Opherk K, Nägele T, Handgretinger R, Müller I. *Bone Marrow Transplant.* 2013 Mar;48(3):369-75.

Long-term follow-up of children conditioned with Treosulfan: German and Austrian experience. Beier R, Schulz A, Hönig M, Eyrich M, Schlegel PG, Holter W, Stachel KD, Ehlert K, Greil J, Nürnberger W, Wößmann W, Bader P, Urban C, Müller I, Suttrop M, Sauer M, Gruhn B, Meisel R, Zimmermann M, Sykora KW. *Bone Marrow Transplant.* 2013 Apr;48(4):491-501.

Outcome of allogeneic SCT in patients with chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. Oyekunle A, Zander AR, Binder M, Ayuk F, Zabelina T, Christopheit M, Stübiger T, Alchalby H, Schafhausen P, Lellek H, Wolschke C, Müller I, Bacher U, Kröger N. *Ann Hematol.* 2013 Apr;92(4):487-96.

Refinement of IKZF1 recombination hotspots in pediatric BCP-ALL patients. Meyer C, Zur Stadt U, Escherich G, Hofmann J, Binato R, Barbosa Tda C, Emerenciano M, Pombo-de-Oliveira MS, Horstmann M, Marschalek R. *Am J Blood Res.* 2013 May 5;3(2):165-73.

Allo-SCT using BU, CY and melphalan for children with AML in second CR. Beier R, Albert MH, Bader P, Borkhardt A, Creutzig U, Eyrich M, Ehlert K, Gruhn B, Greil J, Handgretinger R, Holter W, Klingebiel T, Kremens B, Lang P, Mauz-Körholz C, Meisel R, Müller I, Peters C, Reinhardt D, Sedlacek P, Schulz A, Schuster FR, Schrauder A, Strahm B, Sykora KW, Wößmann W, Zimmermann M, Sauer MG. *Bone Marrow Transplant.* 2013 May;48(5):651-6.

Activated human hepatic stellate cells induce myeloid derived suppressor cells from peripheral blood monocytes in a CD44-dependent fashion. Höchst B, Schildberg FA, Sauerborn P, Gäbel YA, Gevensleben H, Goltz D, Heukamp LC, Türler A, Ballmaier M, Gieseke F, Müller I, Kalff J, Kurts C, Knolle PA, Diehl L. *J Hepatol.* 2013 Sep;59(3):528-35.

Independent prognostic value of BCR-ABL1-like signature and IKZF1 deletion, but not high CRLF2 expression, in children with B-cell precursor ALL. van der Veer A, Waanders E, Pieters R, Willemse ME, Van Reijmersdal SV, Russell LJ, Harrison CJ, Evans WE, van der Velden VH, Hoogerbrugge PM, Van Leeuwen F, Escherich G, Horstmann MA, Mohammadi Khan-kahdani L, Rizopoulos D, De Groot-Kruseman HA, Sonneveld E, Kuiper RP, Den Boer ML. *Blood.* 2013 Oct 10;122(15):2622-9.

Aberrant ZNF423 impedes B cell differentiation and is linked to adverse outcome of ETV6-RUNX1 negative B precursor acute lymphoblastic leukemia. Harder L, Eschenburg G, Zech A, Kriebitzsch N, Otto B, Streichert T, Behlich AS, Dierck K, Klingler B, Hansen A, Stanulla M, Zimmermann M, Kremmer E, Stocking C, Horstmann MA. *J Exp Med.* 2013 Oct 21;210(11):2289-304.

Clofarabine in combination with pegylated asparaginase in the frontline treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a feasibility report from the CoALL 08-09 trial. Escherich G, Zur Stadt U, Zimmermann M, Horstmann MA; CoALL study group. *Br J Haematol.* 2013 Oct;163(2):240-7.

Proinflammatory stimuli induce galectin-9 in human mesenchymal stromal cells to suppress T-cell proliferation. Gieseke F, Kruchen A, Tzaribachev N, Bentzien F, Dominici M, Müller I. *Eur J Immunol.* 2013 Oct;43(10):2741-9.

Inhibiting Polo-like kinase 1 causes growth reduction and apoptosis in pediatric acute lymphoblastic leukemia cells. Hartsink-Segers SA, Exalto C, Allen M, Williamson D, Clifford SC, Horstmann M, Caron HN, Pieters R, Den Boer ML. *Haematologica.* 2013 Oct;98(10):1539-46.

Publikationen 2014

Time-resolved characterization of cAMP/PKA-dependent signaling reveals that platelet inhibition is a concerted process involving multiple signaling pathways. Beck F, Geiger J, Gambaryan S, Veit J, Vaudel M, Nollau P, Kohlbacher O, Martens L, Walter U, Sickmann A, Zahedi RP. *Blood.* 2014 Jan 30;123(5):e1-e10.

A Novel Role for Microphthalmia-Associated Transcription Factor-Regulated Pigment Epithelium-Derived Factor during Melanoma Progression. Dadras SS, Lin RJ, Razavi G, Kawakami A, Du J, Feige E, Milner DA, Loda MF, Granter SR, Detmar M, Widlund HR, Horstmann MA, Fisher DE. *Am J Pathol.* 2015 Jan;185(1):252-65.

Treosulfan-based conditioning regimen for children and adolescents with hemophagocytic lymphohistiocytosis. Lehmsberg K, Albert MH, Beier R, Beutel K, Gruhn B, Kröger N, Meisel R, Schulz A, Stachel D, Woessmann W, Janka G, Müller I. *Haematologica.* 2014 Jan;99(1):180-4.

Immature MEF2C-dysregulated T-cell leukemia patients have an early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia gene signature and typically have non-rearranged T-cell receptors. Zuurbier L, Gutierrez A, Mullighan CG, Canté-Barrett K, Gevaert AO, de Rooi J, Li Y, Smits WK, Buijs-Gladdines JG, Sonneveld E, Look AT, Horstmann M, Pieters R, Meijerink JP. *Haematologica.* 2014 Jan; 99(1):94-102.

Interference with pre-B-cell receptor signaling offers a therapeutic option for TCF3-rearranged childhood acute lymphoblastic leukemia. van der Veer A, van der Velden VH, Willemse ME, Hoogeveen PG, Petricoin EF, Beverloo HB, Escherich G, Horstmann MA, Pieters R, den Boer ML. *Blood Cancer J.* 2014 Feb 14;4:e181.

Standardization of Good Manufacturing Practice-compliant production of bone marrow-derived human mesenchymal stromal cells for immunotherapeutic applications. Wuchter P, Bieback K, Schrezenmeier H, Bornhäuser M, Müller LP, Bönig H, Wagner W, Meisel R, Pavel P, Tonn T, Lang P, Müller I, Renner M, Malcherek G, Saffrich R, Buss EC, Horn P, Rojewski M, Schmitt A, Ho AD, Sanzenbacher R, Schmitt M. *Cytotherapy* 2015 Feb;17(2):128-39.

Comparison of itraconazole, voriconazole, and posaconazole as oral antifungal prophylaxis in pediatric patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Döring M, Blume O, Haufe S, Hartmann U, Kimmig A, Schwarze CP, Lang P, Handgretinger R, Müller I. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014 Apr;33(4):629-38.

Identification of novel NOTCH1 mutations: increasing our knowledge of the NOTCH signaling pathway. Gallo Lorente L, Luther H, Schneppenheim R, Zimmermann M, Felice M, Horstmann MA. *Pediatr Blood Cancer.* 2014 May;61(5):788-96.

Transplantation of CD3/CD19 depleted allografts from haploidentical family donors in paediatric leukaemia. Lang P, Teltschik HM, Feuchtinger T, Müller I, Pfeiffer M, Schumm M, Ebinger M, Schwarze CP, Gruhn B, Schrauder A, Albert MH, Greil J, Urban C, Handgretinger R. *Br J Haematol.* 2014 Jun;165(5):688-98.

PTEN microdeletions in T-cell acute lymphoblastic leukemia are caused by illegitimate RAG-mediated recombination events. Mendes RD, Sarmiento LM, Canté-Barrett K, Zuurbier L, Buijs-Gladdines JG, Póvoa V, Smits WK, Abecasis M, Yunes JA, Sonneveld E, Horstmann MA, Pieters R, Barata JT, Meijerink JP. *Blood.* 2014 Jul 24;124(4):567-78.

LASP1 is a novel BCR-ABL substrate and a phosphorylation-dependent binding partner of CRKL in chronic myeloid leukemia. Frietsch JJ, Kastner C, Grunewald TG, Schweigel H, Nollau P, Ziermann J, Clement JH, La Rosée P, Hochhaus A, Butt E. *Oncotarget.* 2014 Jul 30;5(14):5257-71.

Signal-peptide-peptidase-like 2a is required for CD74 intramembrane proteolysis in human B cells. Schneppenheim J, Hüttl S, Kruchen A, Fluhrer R, Müller I, Saftig P, Schneppenheim R, Martin CL, Schröder B. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014 Aug 15;451(1):48-53.

The PML domain of PML-RARα blocks senescence to promote leukemia. Korf K, Wodrich H, Haschke A, Ocampo C, Harder L, Gieseke F, Pollmann A, Dierck K, Prall S, Staeger H, Ma H, Horstmann MA, Evans RM, Sternsdorf T. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Aug 19;111(33):12133-8.

EMP1, a novel poor prognostic factor in pediatric leukemia regulates prednisolone resistance, cell proliferation, migration and adhesion. Ariès IM, Jerchel IS, van den Dungen RE, van den Berk LC, Boer JM, Horstmann MA, Escherich G, Pieters R, den Boer ML. *Leukemia.* 2014 Sep;28(9):1828-37.

Transcriptional dysregulation of the multifunctional zinc finger factor 423 in acute lymphoblastic leukemia of childhood. Harder L, Otto B, Horstmann MA. *Genomics Data* 2014; 2 96-98.

ZNF423: Transcriptional modulation in development and cancer. Harder L, Puller AC, Horstmann MA. *Molecular and Cellular Oncology* 2014, 1:3, e96965.

Doktorarbeiten

Judith Böhringer: Co-Transplantation von Hämatopoetischen Stammzellen und Mesenchymalen Stromazellen als Therapieansatz bei Metachromatischer Leukodystrophie. – Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät, Eberhard Karls Universität Tübingen (2012)

Lena Harder: Die epigenetische und transkriptionelle Regulation des Zinkfingerproteins ZNF423 und dessen Einfluss auf die Entstehung einer akuten lymphatischen Leukämie im Kindesalter. – Department Biologie der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften, Universität Hamburg (2012)

Anne Kruchen: Sialylierung von Leukozyten und ihre Bedeutung für die Immunevasion des Neuroblastoms. – Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät, Eberhard Karls Universität Tübingen (2012)

Allan Xavier Pernudi: Functional characterization of non-receptor tyrosine kinase dependent signal transduction in acute lymphoblastic leukemia of childhood. – Department Biologie der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften, Universität Hamburg (2013)

Annette Lübbert: Forkhead box transcription factor Foxm1 and its role in the control of murine hematopoietic stem cell division. – Medizinische Fakultät, Universität Hamburg (2014)

Julia Pagel: Distinct mutations in STXBP2 are associated with variable clinical presentations in patients with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 (FHL5). – Medizinische Fakultät, Universität Hamburg (2014)

Sophia Buhs: Beeinflussung Phosphotyrosin-abhängiger Signalwege in humanen Thrombozyten unter Einsatz von SH2-Domänen und Phosphatasen in Kombination mit dem TAT-Transduktionssystem. – Department Biologie der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften, Universität Hamburg (2014)

Masterarbeiten

Neele Schumacher: Biochemische Charakterisierung von Acrylsulfatase A aus Patienten mit Metachromatischer Leukodystrophie. – Molecular Life Sciences, Universität Hamburg (2012)

Victoria Martens: Analyse der p21-aktivierten Proteinkinase (PAK)-abhängigen Regulation von Zellproliferation und Überleben bei der akuten lymphatischen Leukämie des Kindesalters. – Molecular Life Sciences, Universität Hamburg (2013)

Bachelorarbeiten

Antonia Zech: Einfluss des ZNF423 auf den Maturationsarrest von B-Progenitor ALL im Kindesalter. – Molecular Life Sciences, Universität Hamburg (2012)

Imke Lingel: Immunofluorescence-based study of the protein composition of PML nuclear bodies using human U2OS and murine MEFT-2 cells. – Department Biologie der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften, Universität Hamburg (2013)

Ruth Rietow: Untersuchungen zur Funktion der Inositol-Phosphatase SHIP1 für das Wachstum von akuten lymphatischen Leukämiezellen. – Molecular Life Sciences, Universität Hamburg (2014)

IMPRESSUM

Herausgeber:

Kinderkrebs-Zentrum Hamburg gemeinnützige GmbH
Martinistraße 52, 20251 Hamburg
Telefon 040 42605-1210
Fax: 040 42605-1219
E-Mail: buero@kinderkrebs-forschung.de
Internet: www.kinderkrebs-forschung.de
HRB-Nr. 81638

Redaktion & Grafik:

MasterMedia GmbH
Projektleitung: Volker Clément
Text: Arnd Petry
Gestaltung: Annett Helbig

Druck:

DRUCK&SERVICE ROBERT KRIEGER GmbH, Hamburg

Bildnachweis:

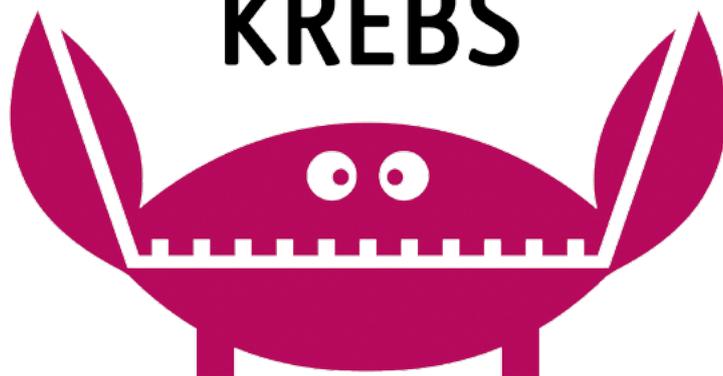
Titel: Axel Kirchhof und Norbert Weidemann
S. 2: Anja Meyer und privat
S. 3: Helen Fischer
S. 5: Stefan Wallocha
S. 7: privat
S. 8, 9: Axel Kirchhof und privat
S. 10: privat
S. 11, 13, 14, 16, 17, 18, 21, 23, 24, 25, 27, 29, 30: Axel Kirchhof

Hamburg, Juli 2015

Danksagung

Das Forschungsinstitut Kinderkrebs-Zentrum Hamburg dankt der Agentur MasterMedia, dem Fotografen Axel Kirchhof und der Druckerei DRUCK&SERVICE ROBERT KRIEGER für die großzügige Unterstützung bei der Erstellung und Drucklegung dieses Forschungsberichts.

KNACK DEN KREBS



Eine Initiative der Fördergemeinschaft
KINDERKREBS-ZENTRUM Hamburg e.V.



SPENDENKONTO: EDEKABANK
KONTO-NR. 4154126001 BLZ 200 907 00
IBAN DE33 2009 0700 4154 1260 01
BIC EDEKDEHHXXX



Forschungsinstitut
KINDERKREBS-ZENTRUM
Hamburg