

EINE VERHÄNGNISVOLLE BEZIEHUNG

EINE VERHÄNGNISVOLLE BEZIEHUNG

NERVENZELLEN UND KREBS: DEN TEUFELSKREIS DURCHBRECHEN

FRANK WINKLER

Tumor- und Nervenzellen tauschen wechselseitig Informationen aus. Das begünstigt das Fortschreiten von Krebserkrankungen. Ein neues Fachgebiet, die Cancer Neuroscience oder Krebs-Neurowissenschaft, erforscht die fatale Interaktion. Die Ergebnisse der noch jungen Disziplin lassen auf neue Therapien gegen eine Vielzahl bösartiger Erkrankungen hoffen.

U

Unser Nervensystem ist die Voraussetzung für unseren Geist und unser Bewusstsein. Es ist die Steuerzentrale all unserer körperlichen Funktionen. Und es beeinflusst fundamental die Entwicklung von Organen, auch an Gewebeadaptation und Reparaturvorgängen ist es maßgeblich beteiligt. Bei so viel neuronaler Einflussnahme wäre es durchaus naheliegend gewesen, schon früh der Forschungsfrage nachzugehen, was das Nervensystem mit Krebs zu tun haben könnte. Bis sich Wissenschaftler jedoch dafür interessierten, hat es erstaunlich lange gedauert. Heute wissen wir: Nervenzellen (Neurone) interagieren mit Tumorzellen und Tumorzellen mit Nervenzellen. Der Erforschung dieser verhängnisvollen Beziehung widmet sich ein aktuell dynamisch fortschreitendes Forschungsgebiet, die „Krebs-Neurowissenschaft“, englisch „Cancer Neuroscience“.

Ein komplexes Vor und Zurück

Inzwischen konnte für die meisten Krebserkrankungen gezeigt werden, dass verschiedene, teilweise komplexe neuronale Einflüsse nicht nur das Entstehen und Vermehren, sondern auch das Ausbreiten und Absiedeln von Tumorzellen (Metastasierung) sowie deren Ansprechen auf eine Therapie steuern. Daran beteiligt sind das zentrale Nervensystem, also Gehirn und Rückenmark, und das mit ihm eng verbundene periphere Nervensystem, das alle Nerven umfasst, die im Körper zu finden sind.

Die Art des neuronalen Einflusses unterscheidet sich deutlich zwischen speziellen Tumorarten und zwischen den Stadien der Erkrankung. Meist wirken sich Neuro-Tumor-Interaktionen stimulierend auf Krebserkrankungen aus. Umgekehrt verändern und schädigen Tumoren die Struktur und Funktion des zentralen und peripheren Nervensystems. Einige von Tumoren ausgehende Einflüsse scheinen das Nervensystem so umzuprogrammieren, dass es stärker als je zuvor die Krebserkrankung stimuliert – ein Teufelskreis.

Für alle bislang dahingehend untersuchten Arten von Hirntumoren sind Neuro-Krebs-Interaktionen von Relevanz – vor allem für die besonders bösartigen. Als ebenso relevant haben sich diese Interaktionen für weitere schwierige

zu behandelnde Krebserkrankungen erwiesen, etwa für Tumoren der Lunge und Brust, von Bauchspeicheldrüse, Haut, Prostata, der Kopf- und Halsregion und des Magens, ebenso für bestimmte Blutkrebsarten.

Wie sind die erheblichen, oftmals feinjustierten Einflüsse des Nervensystems auf Krebserkrankungen zu erklären? Hierzu gilt es zunächst, die Komplexität des Nervensystems zu betrachten. Es gibt zum Beispiel erregende und hemmende Nerven. Sie nutzen für die Signalübermittlung unterschiedliche Botenstoffe, sogenannte Neurotransmitter. Für die Tumorerkrankung ist es entscheidend, welche Nervenzellen und Botenstoffe an der Neuro-Krebs-Interaktion beteiligt sind. Für Tumoren des Gehirns konnten wir beispielsweise zeigen, dass der erregende Neurotransmitter Glutamat durchgehend stimulierend auf das Wachstum und die Ausbreitung von Tumorzellen wirkt. Der hemmende Neurotransmitter GABA hingegen fällt bei bestimmten bösartigen Hirntumoren gleichsam in embryonale Mechanismen zurück und hat nun keinen hemmenden, sondern einen stimulierenden Effekt. Die Ergebnisse noch unveröffentlichter Arbeiten deuten darauf hin, dass der Neurotransmitter Serotonin auf eine bestimmte Hirntumorart hemmend wirken könnte.

Die neuronale Komplexität setzt sich im peripheren Nervensystem fort. Es besteht aus zwei Komponenten: dem Sympathikus und dem Parasympathikus. Auch das sensorische System spielt eine Rolle. Passend zu seiner physiologischen Funktion wurden für den Sympathikus bisher fast ausschließlich tumorstimulierende Effekte beschrieben; vom Parasympathikus werden auch tumorhemmende Wirkungen berichtet. Interessant ist das sensorische System: Es leitet Informationen aus der Peripherie des Körpers in das Gehirn weiter, übermittelt aber auch molekulare Informationen in die Peripherie zurück, was das Wachstum von Tumoren stimulieren kann – vermutlich deshalb, weil diese Informationen das Immunsystem von seinen eigentlich tumorabwehrenden Funktionen abhalten.

Multidisziplinäre Forschung

Die weitere Entwicklung der Krebs-Neurowissenschaft ist von der engen Zusammenarbeit von Neurowissenschaftlern, Neuromedizinern, Krebsforschern, Krebsärzten und den Vertretern vieler anderer Fachdisziplinen abhängig, etwa mit Datenwissenschaftlern, Methodenentwicklern, Mathematikern, Evolutions- und Zellbiologen. Für das Gedeihen dieser großen Multidisziplinarität ist Heidelberg ein besonders fruchtbarer Boden. An der Begründung des Faches „Cancer Neuroscience“ waren Forscher der Universität Heidelberg bereits vor 15 Jahren entscheidend beteiligt. Die Heidelberger Wissenschaftlerin Rohini Kuner etwa hat schon früh gezeigt, dass Tumorzellen des besonders aggressiven Pankreaskarzinoms (Bauchspeicheldrüsenkrebs) Signalstoffe produzieren, die sensible Nerven stimulieren (parakrine

„An der Begründung des Faches Cancer Neuroscience waren Heidelberger Forscher bereits vor 15 Jahren entscheidend beteiligt.“



PROF. DR. FRANK WINKLER leitet die Arbeitsgruppe „Experimentelle Neuroonkologie“ in der Klinischen Kooperationseinheit Neuroonkologie, die vom Universitätsklinikum Heidelberg und dem Deutschen Krebsforschungszentrum getragen wird. Er ist zudem Mitglied der Medizinischen Fakultät Heidelberg der Universität Heidelberg und Geschäftsführer der Oberarzt der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Heidelberg. Nach einem zweijährigen Aufenthalt an der Harvard University in Boston (USA) entwickelte er neue Methoden zur funktionellen Untersuchung von Hirntumoren, die maßgeblich an der Begründung des Feldes „Cancer Neuroscience“ beteiligt waren. Für seine Arbeiten erhielt er im Jahr 2022 den Deutschen Krebspreis und 2024 den „BIAL Award in Biomedicine“.

Kontakt: frank.winkler@med.uni-heidelberg.de

Interaktion). Das ist für den gefürchteten Tumorschmerz verantwortlich. Auf Kuners Arbeiten geht auch die Erkenntnis zurück, dass parakrine Interaktionen beim Pankreaskarzinom eine Rückkopplungsschleife aus Tumorschmerz und Tumorausbreitung bedingen.

Dem Heidelberger Wissenschaftler Andreas Trumpp ist es gemeinsam mit seiner Arbeitsgruppe gelungen, wesentliche Charakteristika der Nervenversorgung von Pankreaskarzinomen aufzudecken. Darüber hinaus hat Trumpp in Untersuchungen mit Tieren neue Ansätze zur Hemmung der verhängnisvollen Nerven-Tumor-Interaktion aufzeigen können.

Therapieresistenzen überwinden

Hirntumoren zählen zu den aggressivsten und gefürchtetsten Krebserkrankungen – nicht zuletzt deshalb, weil den Betroffenen wegen der gestörten neurologischen Funktion frühzeitig eine stark eingeschränkte Lebensqualität droht. In Heidelberg besteht seit Langem eine hohe Expertise in der Erforschung und Behandlung von Hirntumoren. Diese „klassische“ Neuroonkologie findet ihren Ausdruck in einem erfolgreichen Sonderforschungsbereich der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Er widmet sich in Heidelberg dem Verständnis und dem Überwinden von Therapieresistenzen bei Hirntumoren und wird von Wolfgang Wick geleitet.

In langjährigen interdisziplinären Arbeiten, etwa mit den Heidelberger Wissenschaftlern Thomas Kuner und Varun Venkataramani sowie vielen anderen Arbeitsgruppen verschiedener Fachbereiche, konnten wir interessante Entdeckungen machen: Wir haben zum Beispiel gezeigt, dass die Zellen unheilbarer Hirntumoren (Glioblastome und Astrozytome) Signalwege reaktivieren, die für die frühe Entwicklung des Nervensystems wichtig waren. Infolgedessen bilden die Tumorzellen wie Nervenzellen extrem lange Fortsätze. Sie werden von den Tumorzellen dazu genutzt, tiefer in das Gehirn zu wandern und ein immer intensiver miteinander kommunizierendes Netzwerk auszubilden. In diesem Netzwerk sind Tumorzellen vor Strahlen oder tumorzelltötenden Medikamenten geschützt. Sie entkommen dem Zelltod, weil sie sich im Netzwerk offensichtlich gegenseitig helfen.

Auch Strukturen eines komplexen Kommunikations-Codes konnten wir in diesem Netzwerk erkennen: In Knotenpunkten generieren bestimmte Tumorzellen einen ständigen Rhythmus, der das gesamte Tumorzell-Netzwerk zum Wachstum anregt. Neben dieser eher hierarchischen Kommunikation gibt es komplexe, mehr „demokratisch“ arbeitende Kommunikationsformen. Deren Entschlüsselung wird eine große Aufgabe sein. Hierfür sind Kollaborationen mit Computerwissenschaftlern erforderlich, aber auch mit Sys-

tembiologen, Bioinformatikern und Mathematikern, etwa mit der Heidelberger Mathematikerin Anna Marciniak-Czochra und dem Mannheimer Mathematiker Leif Döring.

Ein weiteres bemerkenswertes Ergebnis der Heidelberger Arbeiten war folgende Entdeckung: Es gibt direkte erregende Synapsen, Kontaktstrukturen zwischen Nerven- und Tumorzellen. Die Zellen unheilbarer Hirntumoren werden aufgrund dieser direkten Verbindung permanent dazu angeregt, sich zu teilen und weiter im Gehirn auszubreiten. Dazu nutzen sie den neuronalen Botenstoff Glutamat und aufseiten der Tumorzellen den Glutamat-Rezeptor AMPA Rezeptor (AMPA). Eine Hemmung der erregenden Synapsen konnte in Untersuchungen mit Mäusen verhindern, dass die Tumorerkrankung weiter fortschreitet.

Vor Kurzem haben wir daher mit einer vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Studie (NOA-30/PerSurge) begonnen, an der deutschlandweit 13 neuroonkologische Zentren teilnehmen. Sie soll klären, ob das bereits gegen Epilepsie zugelassene Medikament Perampanel – ein Hemmstoff von AMPAR – auch bei Patienten mit erneut aufgetretenem Glioblastom günstige Effekte zeigt. Eine Therapie mit Perampanel hätte nicht nur das Potenzial, die Vermehrung und Ausbreitung von Tumorzellen zu reduzieren. Sie wäre zugleich möglicherweise geeignet, durch das Tumorstadium verursachte neurologische Störungen zu normalisieren. Viele Hirntumor-Patienten leiden beispielsweise an Epilepsie, weil auch die Tumorzellen den Botenstoff Glutamat produzieren. Bindet Glutamat an Nervenzellen, erhöht sich deren Erregung. Das kann zu epileptischen Anfällen führen. Das Medikament Perampanel als möglicher Hemmstoff dieser wechselseitig negativen Beeinflussung könnte dazu dienen, beide Probleme zu behandeln. Ähnliche Beispiele gibt es auch für andere Tumorerkrankungen.

Kontaktaufnahme verhindern

Viele Fragen sind noch ungeklärt und Gegenstand aktueller Forschung: Welche Patienten mit welcher Krebsart, in welchem Stadium, mit welchem Organbefallsmuster und mit welcher Nervensystembeteiligung würden am meisten von einer neurowissenschaftlich instruierten Krebstherapie profitieren? Gibt es Biomarker, um diese Patienten zu identifizieren? Wie sehen optimale Studiendesigns für klinische Untersuchungen aus? Lassen sich neurowissenschaftlich instruierte Krebstherapien mit herkömmlichen Therapien kombinieren?

Für Hirntumoren konnten wir bereits zeigen: Wenn verhindert werden kann, dass Nerven- und Tumorzellen miteinander in Kontakt treten (Diskonnektion), werden Tumorzellen verwundbarer und reagieren eher auf Strahlen oder Medikamente. Internationale Arbeitsgruppen haben entdeckt, dass dadurch auch Immuntherapien wirksamer werden, etwa Immuntherapien gegen den schwarzen Hautkrebs oder bestimmte Lungenkrebsarten. Möglicherweise

könnte eine neu entwickelte Klasse von Medikamenten gegen Migräne – die sogenannten CGRP-Inhibitoren – dazu dienen, die Kontaktaufnahme von Tumor- mit Nervenzellen zu unterbinden. Weitere interessante Substanzgruppen für eine Neuro-Tumor-Netzwerk-Diskonnektion könnten Heidelberger Wissenschaftler gemeinsam mit Biotech-Firmen aufzeigen.

Ein wichtiges Ziel unserer Arbeiten ist ein systematischer Plan für die „Translation“, das möglichst rasche Übertragen von Erkenntnissen, die in der Grundlagenforschung gewonnen wurden, in die klinische Praxis. Es gibt viele ermutigende Aspekte: In Untersuchungen mit Tieren konnten tumorschädigende Effekte mit Medikamentendosen erreicht werden, ohne zugleich eine erkennbare Störung des normalen Nervensystems zu sehen. Hoffnung macht auch, dass es mehr als 100 zugelassene neuroaktive Medikamente gibt, die vom Cancer-Neuroscience-Grundlagenwissen geleitet auf einen Nutzen für die Patienten hin untersucht werden können.

Sonderforschungsbereich „Überwindung der Therapieresistenz von Glioblastomen“

Im Mittelpunkt des 2019 eingerichteten Sonderforschungsbereichs „Überwindung der Therapieresistenz von Glioblastomen“ (SFB 1389) steht die Frage, wie Resistenzen beim Glioblastom – einem meist tödlichen bösartigen Hirntumor – verstanden und gezielt bekämpft werden können. Bei bestehenden Behandlungsstrategien kommt es früher oder später zu einer Therapieresistenz, wobei die grundlegenden molekularen Mechanismen der für die meisten als Standardtherapien angesehenen Verfahren noch nicht oder nur teilweise verstanden sind. In einem umfassenden Ansatz wollen die Wissenschaftler:innen „Behandelbarkeit“ erreichen und neuartige personalisierte Therapien entwickeln. Dazu soll die klinische Umsetzung der Forschungsergebnisse vorangetrieben und neben der Neuerkrankung auch die Phase der Progression intensiver untersucht werden. Kernstück des SFB-Konzepts ist die „Core Sammlung“, für die einheitliche, integrierte Datensätze aus Hochdurchsatzverfahren für molekulare Analysen, präklinische Modelle, Bildgebung und klinische Daten zusammengeführt werden. Sprecher des mit rund 14,9 Millionen Euro geförderten SFB, der sich in der zweiten Förderphase befindet, ist Prof. Dr. Wolfgang Wick, Geschäftsführender Direktor der Neurologischen Klinik am Universitätsklinikum Heidelberg und Leiter der Klinischen Kooperationseinheit Neuroonkologie am Deutschen Krebsforschungszentrum.

www.unite-glioblastoma.de

A FATAL CONNECTION

NERVE CELLS AND CANCER: BREAKING THE VICIOUS CIRCLE

FRANK WINKLER

Cancer neuroscience is a rapidly developing international field of research that deals with the interaction between the nervous system and cancer. Through close multidisciplinary cooperation, Heidelberg scientists have been able to contribute significantly to fundamental findings: that tumours themselves have neural properties that contribute significantly to tumour spread and resistance, including communication in complex networks; that nerve cells form functional excitatory synapses with tumour cells, not only in brain tumours, but also with non-neural cells in brain metastasis of lung and breast cancer and in melanoma; and that nerve cells and tumour cells in e.g. pancreatic cancer communicate via messenger molecules released into the microenvironment. In pancreatic cancer, for example, nerve cells and tumour cells are in intensive exchange via messenger substances released into the microenvironment, which promotes tumour growth and pain.

The rapid clinical translation of these fundamental new findings on tumour biology is remarkable: several clinical studies in Germany and internationally are already based on neuro-tumour interactions. It will be crucial for the further development of the field to understand neuro-cancer interactions even better and to be able to detect (measure) them in individual patients. A large number of neuro-active drugs are available that could be used in these clinical trials. It has even been possible to identify new substance groups through technology transfer supported and facilitated by Heidelberg University. It remains to be seen whether the findings from cancer neuroscience will actually become a new pillar of cancer treatment: “neuroscience-instructed cancer therapy”. We are trying to create the conditions for this in Heidelberg through interdisciplinary training concepts. ●

PROF. DR FRANK WINKLER heads the research group “Experimental Neurooncology” in the Clinical Cooperation Unit “Neurooncology”, which is jointly operated by Heidelberg University Hospital and the German Cancer Research Center (DKFZ). He is also a member of Heidelberg University’s Medical Faculty Heidelberg and Managing Senior Physician of Heidelberg University Hospital’s Department of Neurology. After a two-year stay at Harvard University in Boston, USA, he developed new methods for the functional examination of brain tumours, which contributed directly to the establishment of the new research field of cancer neuroscience. In recognition of his achievements, he was presented with the German Cancer Award in 2022 and the BIAL Award in Biomedicine in 2024.

Contact: frank.winkler@med.uni-heidelberg.de

**“Fifteen years ago,
Heidelberg researchers
played a crucial role in
establishing the subject of
cancer neuroscience.”**

Perspektiven

Wissenschaft ist heutzutage keine Arbeit einzelner im stillen Kämmerlein mehr, sondern eine kooperative Gemeinschaftsleistung, und daher auch immer stärker von Kommunikation und Austausch abhängig. In Heidelberg haben wir daher im Sommer 2023 die erste Internationale Cancer-Neuroscience-Konferenz mit mehr als 300 Teilnehmern aus aller Welt organisiert. Seit zwei Jahren gibt es eine regelmäßige Seminarreihe mit internationalen und lokalen Referenten, die sich an Wissenschaftler und Studenten richtet, die sich für die Cancer Neuroscience interessieren; seit einem Jahr wird eine fachübergreifende Lehrveranstaltung angeboten. Wir brauchen eine neue Generation von Nachwuchswissenschaftlern, die sowohl im Bereich „Neuro“ als auch im Bereich „Cancer“ ausgebildet werden und wechselseitige Fachkompetenzen haben. Dann sollte einer weiteren dynamischen und erfolgreichen Entwicklung von Cancer Neuroscience, eines ebenso grundlegenden wie therapierelevanten Forschungsgebiets, nichts mehr im Wege stehen. ●

„Ein wichtiges Ziel unserer Arbeiten ist ein systematischer Plan für das möglichst rasche Übertragen von Erkenntnissen, die in der Grundlagenforschung gewonnen wurden, in die klinische Praxis.“