



# LOEWE

## ABSCHLUSSBERICHT



**LOEWE-Schwerpunkt  
Tumor und Entzündung**

# Inhalt

- 2 Statement des Koordinators
- 3 Projektinhalte
- 3 Wissenschaftlich-technische Ausgangslage
- 3 Im Rahmen des LOEWE-Projekts erreichte Erkenntnisse und getätigte Entwicklungen
- 4 Erreichte Strukturentwicklung
- 5 Erreichte Bedeutung/Stellung im Themen-/Forschungsfeld
- 6 Zahlen und Fakten
- 7 Wichtigste Meilensteine des Projekts
- 8 Weitere Informationsmöglichkeiten
- 9 Kurzvorstellung der beteiligten Hochschulen und Forschungsinstitute
- 10 Impressum

Bei rund einem Fünftel aller Tumorerkrankungen werden heute chronische Entzündungen als Ursache vermutet. Es ist seit langem bekannt, dass Patienten, die an chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie zum Beispiel Morbus Crohn, chronischer Gastritis oder Colitis ulcerosa leiden, auch ein erhöhtes Risiko haben, in den betroffenen Geweben und Organen einen Tumor zu entwickeln. Ebenso bewirken viele Umwelt- und Lifestyle-Faktoren – etwa Rauchen, übermäßiger Alkoholkonsum und Adipositas – im Körper entzündliche Reaktionen und erhöhen so das Krebsrisiko. Von einem tieferen Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen sind daher neue, vielversprechende Therapieoptionen und auch Ansätze zur Tumorphylaxe zu erwarten. Vor allem die Interaktion von Entzündungs- und Tumorzellen beeinflusst entscheidend die Entstehung von Tumoren, die Wirkung von Strahlen- und Chemotherapie sowie in späteren Stadien der Erkrankung auch die Tumorprogression- und Metastasierung. Der LOEWE-Schwerpunkt Tumor und Entzündung hat sich daher der Klärung dieser Fragen verschrieben, um genauer zu verstehen, wie Entzündungs- und Tumorzellen miteinander wechselwirken und wie diese Interaktionen zu den klinisch relevanten Ausprägungen einer Tumorerkrankung beitragen. Diese Erkenntnisse sind die Voraussetzung für die Entwicklung neuer Modalitäten zur Behandlung von Patienten mit bislang unheilbaren Tumorerkrankungen.



Die besondere Bedeutung des LOEWE-Schwerpunkts Tumor und Entzündung liegt vor allem darin begründet, dass es ihm gelungen ist, bisher voneinander unabhängige biomedizinische Forschungsfelder, die Tumor- und die Entzündungsforschung, zusammenzuführen und wissenschaftliche Projekte an der Nahtstelle dieser Bereiche zu bearbeiten. Dies ist von besonderer Bedeutung für die naturwissenschaftlich-medizinische Forschung an der Philipps-Universität Marburg, die in jedem der beiden Forschungsfelder exzellente Forschung und seit vielen Jahren eine Vielzahl von nationalen und internationalen Forschungsverbänden vorweisen kann und die durch deren Zusammenführung eine deutliche Stärkung in diesem auch international hoch-innovativen Forschungsfeld erfährt.

Die logische Konsequenz war es daher, die im LOEWE-Schwerpunkt erfolgreich kooperierenden Arbeitsgruppen räumlich zusammenzuführen. Dies wurde umgesetzt und seit März 2014 wird die Forschung unter einem gemeinsamen Dach im neu errichteten Zentrum für Tumor- und Immunbiologie (ZTI) fortgeführt. Somit ist eines der zentralen wissenschaftspolitischen Ziele der LOEWE-Förderung, neue dauerhafte Forschungsstrukturen anzustoßen, an der Philipps-Universität Marburg bereits erfolgreich umgesetzt worden.

Professor Dr. Rolf Müller  
Koordinator des LOEWE-Schwerpunkts Tumor und Entzündung  
Philipps-Universität Marburg

## Projekthalte

### Wissenschaftlich-technische Ausgangslage

Bei vielen Erkrankungen, so auch bei Tumorerkrankungen, spielen chronisch-entzündliche Prozesse oftmals eine zentrale Rolle und sind Teil ihrer Ätiologie. Dieser grundsätzliche Zusammenhang zwischen einer chronischen Entzündungsreaktion und damit einhergehend einer Zunahme des Risikos im betreffenden Organsystem einen Tumor zu entwickeln, ist für Mediziner seit Langem bekannt. Vor allem das Pankreaskarzinom wird stark von entzündlichen Prozessen beeinflusst. Über die zugrunde liegenden zellulären und molekularbiologischen Zusammenhänge ist jedoch wenig bekannt. Darüber hinaus zeigen zahlreiche epidemiologische Untersuchungen, dass bestimmte Umwelt- und Lifestyle-Faktoren wie Rauchen, übermäßiger Alkoholkonsum oder Adipositas ebenfalls das Tumorrisiko erhöhen können. Hierfür sind nicht nur direkte, unmittelbar die Zelle schädigende Mechanismen verantwortlich, sondern die protumorigenen Eigenschaften chronisch-entzündlicher Prozesse, die durch Umwelt- und Lifestyle-Faktoren angestoßen werden.

Von einem tieferen Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen sind daher neben prophylaktischen Ansätzen zur Reduktion des Krebsrisikos durch die Verhinderung chronisch-entzündlicher Prozesse ebenfalls neue, vielversprechende Therapieoptionen zu erwarten. Vor allem detaillierte Kenntnisse der gegenseitigen Beeinflussung von Entzündungs- und Tumorzellen und ihre unmittelbare Bedeutung für die Tumorphathogenese sind von großer Bedeutung.

Die wissenschaftlichen Projekte des LOEWE-Schwerpunkts sind daher an der Nahtstelle von Tumor- und Entzündungsforschung angesiedelt, mit einem starken Fokus auf die Interaktion von Tumor- und Entzündungszellen, insbesondere die Wechselwirkung von Tumorzellen mit Makrophagen.



### Im Rahmen des LOEWE-Projekts erreichte Erkenntnisse und getätigte Entwicklungen

Der Gesamterfolg des Schwerpunkts fußt vor allem auf einer interdisziplinären Projekt-Bearbeitung und zeigt sich insbesondere darin, dass es vielfach gelungen ist, neue Befunde zu Funktionen und Interaktionen bekannter Proteine und Signalwege zu erheben, woraus sich neue Ansatzpunkte für therapeutische Interventionen ergeben.

Wissenschaftliches Ziel des Marburger Forschungsschwerpunkts war es, Entzündungsvorgänge im Tumorkontext und ihre wechselseitige Beeinflussung besser zu verstehen. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse sollten langfristig neue, innovative Therapieansätze entwickelt werden. Vor allem das Pankreaskarzinom mit einer überaus schlechten Fünf-Jahres-Überlebensrate von unter 5% zeigt eine Ätiologie, die stark von entzündlichen Prozessen beeinflusst wird. Daher bietet diese Tumorentität in besonderem Maße die Möglichkeit, modellhaft die Bedeutung von Entzündungsreaktionen für die Tumorentstehung und Expansion zu untersuchen.

Das überaus ambitionierte Ziel des Schwerpunkts, aus der Grundlagenforschung heraus Wege für neue Therapieoptionen aufzuzeigen, konnte nur durch die enge Zusammenarbeit der jeweils in ihren Fachgebieten ausgewiesenen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern aus der Grundlagen- und klinischen Forschung gelingen. Entsprechend ist der LOEWE-Schwerpunkt Tumor und Entzündung ein perfektes Beispiel für einen kooperativen Forschungsansatz, bei dem die überwiegende Zahl der Projekte gemeinschaftlich durch Grundlagenforscherinnen und -forscher und Klinikerinnen und Kliniker bearbeitet wurde.





Der besondere Erfolg, der sich aus einer kooperativen, fachbereichsübergreifenden Projektbearbeitung ergibt, lässt sich beispielhaft an den Ergebnissen der Arbeitsgruppen von Prof. Rolf Müller vom Institut für Molekularbiologie und Tumorforschung (IMT) und Prof. Wibke Diederich des Fachbereichs Pharmazie aufzeigen. Aus dieser engen, sich ergänzenden Zusammenarbeit konnten potentielle Arzneimittelkandidaten identifiziert, charakterisiert und auch patentiert werden. Diese Substanzen greifen unmittelbar in die Interaktionsachse von Immun- und Tumorstromazellen ein und bieten somit die Möglichkeit, das komplexe Tumormikromilieu therapeutisch so zu beeinflussen, dass das Gleichgewicht im Tumorgewebe von einer eher pro- zu einer anti-tumorigenen Situation verschoben wird.

Die Ergebnisse der insgesamt 19 wissenschaftlichen Projekte wurden in einer Vielzahl von Publikationen in internationalen Fachzeitschriften veröffentlicht und sind sichtbarer Ausdruck für den Erfolg des Schwerpunkts. So konnten bis zum Ende des Jahres 2013 insgesamt 54 Veröffentlichungen publiziert werden, die unmittelbar aus der wissenschaftlichen Arbeit des Schwerpunkts während der Förderperiode von 2008 bis Ende 2012 hervorgingen.

Zur weiteren Stärkung und zur Förderung der internationalen Zusammenarbeit im Themengebiet des LOEWE-Schwerpunkts wurde im April 2011 ein dreitägiges internationales Symposium zusammen mit dem SFB-TRR17 („Ras dependent pathways in human cancer“) in Rothenburg ob der Tauber durchgeführt. Zu diesem Symposium mit über 300 Teilnehmerinnen und Teilnehmern waren insgesamt 25 hochkarätige nationale und internationale Sprecherinnen und Sprecher eingeladen worden. Dieses Symposium war äußerst wichtig, um auf internationaler Ebene Kon-

takte zu den führenden Expertinnen und Experten aus der Tumor- und Entzündungsforschung zu knüpfen und die Projekte unseres Schwerpunkts international renommierten Fachleuten zu präsentieren und mit ihnen zu diskutieren.

## Erreichte Strukturentwicklung

Sichtbarstes Zeichen einer nachhaltigen Projektförderung ist die Errichtung eines neuen Forschungszentrums mit einem zusätzlichen Budget von rd. 9,2 Mio. Euro für die Erstausrüstung. Das Zentrum für Tumor- und Immunbiologie (ZTI) wurde im März 2014 bezogen und ist die neue wissenschaftliche Heimat vieler der am LOEWE-Schwerpunkt Tumor und Entzündung beteiligten Arbeitsgruppen. Die Zusammenführung der bisher an unterschiedlichen Standorten forschenden Gruppen unter einem gemeinsamen Dach trägt entscheidend dazu bei, die Thematik aus der LOEWE-Förderung in enger Kooperation weiterzuführen und so die biomedizinische Forschung an der Philipps-Universität nachhaltig zu prägen. Somit ist das von Anfang an verfolgte Konzept, etablierte Forschungsgruppen aus der Tumor- und Entzündungsforschung unter einer auch international relevanten Forschungsthematik zusammenzuführen, als gelungen zu bezeichnen. Mit der Errichtung des ZTI sind somit langfristig die Weichen gestellt worden, das naturwissenschaftlich-medizinische Profil der Philipps-Universität im Bereich der Tumorforschung weiter zu schärfen.

Der LOEWE-Schwerpunkt hat bereits Mitte 2010 einen erheblichen Beitrag zur Einrichtung des Sonderforschungsbereichs TRR81 „Chromatin changes in Differentiation and Malignancies“ geleistet. Darüber hinaus werden die wissenschaftlichen Vorarbeiten des LOEWE-Schwerpunkts zusammen mit denen der Kli-

nischen Forschergruppe 210 „Genetics of drug resistance in cancer“ maßgeblich zur Beantragung eines neuen Forschungsverbundes zum Thema „Origin and Therapie of Cancer Resistance“ beitragen. Die durch die LOEWE-Förderung gewachsene enge Zusammenarbeit aus Marburger und Gießener Arbeitsgruppen stellt eine wichtige Voraussetzung für den Aufbau solcher großformatiger Forschungsverbünde dar.

Mit der Etablierung des European pancreatic cancer tumor microenvironment network (EPC-TM net) „Targeting the tumor microenvironment to improve pancreatic cancer prognosis“ wurde in der Thematik des LOEWE-Schwerpunkts ein europaweites Netzwerk mit einem Budget von rd. 377.000 Euro eingerichtet. Den Aufbau dieses durch die EU geförderten Netzwerks mit Beteiligung von Hochschulen und Firmen verantwortet maßgeblich der LOEWE-Projektleiter und Direktor der Klinik für Gastroenterologie und Endokrinologie Prof. Dr. Thomas Gress. Das Koordinationsbüro des Netzwerks wurde ebenfalls in Marburg angesiedelt.

## Erreichte Bedeutung/Stellung im Themen-/Forschungsfeld

Für etwa 20% aller Tumorerkrankungen wird ein ursächlicher Zusammenhang mit chronischen Entzündungsreaktionen vermutet. Internationale Forschungsaktivitäten der letzten Jahre konnten zeigen, dass viele der Tumor-Risikofaktoren in der Frühphase der Tumorentstehung, aber auch später während der Tumorphase intrazelluläre NF B, AP-1 und STAT-3 Signalwege induzieren und dadurch eine klonale Expansion maligner Zellen auslösen. Weitere Arbeiten zeigten, dass dies in ähnlicher Weise auch auf Entzündungszellen im Tumorgewebe zutrifft. Insbesondere Makrophagen werden so „umprogrammiert“, dass sie Proliferation, Überleben, Invasion und Metastasierung von Tumorzellen eher fördern statt sie zu bekämpfen. Das Forschungsinteresse des LOEWE-Schwerpunkts galt in erster Linie genau diesen chronischen Entzündungsreaktionen während der Tumorentstehung und Progression. Insbesondere der sich innerhalb des Tumormikromilieus abspielende molekulare Dialog zwischen Tumor- und Entzündungszel-

len und die durch sie ausgelösten transkriptionellen Signalwege sind Gegenstand der Untersuchungen. Die Bedeutung und Aktualität dieser Arbeitsgebiete zeigen sich auch an der nach wie vor stetig steigenden Anzahl wissenschaftlicher Publikationen, die mit einer jährlichen Wachstumsrate von mehr als 10% inzwischen eine Gesamtzahl von ca. 85.000 im Gebiet „Tumor und Entzündung“ erreicht haben (Quelle: PubMed).

Die Etablierung von Forschungszentren zur Grundlagenforschung im Bereich der Entzündungs- und Tumorforschung mit integrierten translationalen Ansätzen und der Möglichkeit für klinische Studien unter dem Gesichtspunkt der Patientenversorgung ist im anglo-amerikanischen Raum seit vielen Jahren etabliert. Das „Cancer and Inflammation Program“ des Center for Cancer Research (CCR) des National Cancer Institutes (NCI), die „Cancer and Inflammation Faculty“ der University of Iowa, das Center of Excellence in Immunology des NCI Programms mit ihren internationalen Kongressen zur Förderung des Schwerpunktprogramms zu „Immunology, Inflammation and Cancer“ sind Beispiele hierfür. Der LOEWE-Schwerpunkt hat mit einem mehrtägigen internationalen Symposium viele dieser exzellenten und international ausgewiesenen Forscherinnen und Forscher zu Vorträgen gewinnen können und so die Möglichkeit für einen intensiven wissenschaftlichen Austausch und für den Aufbau langfristiger Kooperationen geschaffen.

Die Etablierung von neuen SFBs und Exzellenz-Clustern rund um das Gebiet „Tumor und Entzündung“ in Deutschland zeigt deutlich, dass dieses Forschungsfeld hoch-innovativ und zukunftsorientiert ist. So wurden im Raum Köln-Bonn in 2009 zwei Forschungsverbünde neu gestartet. Der Exzellenzcluster „Zelluläre Stressantwort bei altersassoziierten Krankheiten“ (CECAD) befasst sich mit dem Zytokinnetzwerk bei altersbedingten Erkrankungen wie Atherosklerose, Diabetes und Krebs. Der SFB832 „Molecular basis and modulation of cellular interactions in the tumour microenvironment“ hat in erster Linie anti-tumorale Immunreaktionen zum Thema. Ein weiterer Exzellenzcluster „Entzündungsforschung“ der Universität Kiel fokussiert sich vor allem auf die mechanistischen Prin-

zipien bei akuten und chronischen Entzündungsreaktionen und ihre Dysregulation insbesondere bei Autoimmunerkrankungen. Unser LOEWE-Schwerpunkt Tumor und Entzündung hebt sich in seiner thematischen Ausrichtung auf die protumorigenen Funktionen von Entzündungszellen und die Fokussierung auf transkriptionelle Signalwege deutlich von diesen Forschungsverbänden ab. Das Forschungsfeld „Tumor und Entzündung“ stellt mit seiner thematischen Fokussierung daher ein nationales Alleinstellungsmerkmal dar, was ein ausschlaggebender Aspekt auf dem Weg zur Errichtung neuer SFBs sein wird.

## Zahlen und Fakten

Förderzeitraum	01.07.2008 – 31.12.2012	Bemerkungen
bis Ende des Förderzeitraums verausgabte LOEWE-Mittel	5.790.000 Euro	
bis Ende des Förderzeitraums verausgabte Drittmittel	ca. 360.000 Euro	
eingeworbene Drittmittel	ca. 2,25 Mio. Euro	bis Ende 2014
Anzahl der beteiligten Personen	ProfessorInnen: 19 Wissenschaftliche MitarbeiterInnen: 12 DoktorandenInnen: 19 technisch-administrative MitarbeiterInnen: 5	
Anzahl an innerhalb des Förderzeitraums abgeschlossenen Promotionen	19	
Anzahl an Veröffentlichungen in Fachzeitschriften innerhalb des Förderzeitraums	54	
Anzahl an Konferenzbeiträgen innerhalb des Förderzeitraums	63	
Anzahl an innerhalb des Förderzeitraums zugewiesenen Patenten	2	



## Wichtigste Meilensteine des Projekts



Das neu errichtete Zentrum für Tumor- und Immunbiologie (ZTI) wurde im März 2014 bezogen und ist die neue wissenschaftliche Heimat vieler der am LOEWE-Schwerpunkt Tumor und Entzündung beteiligten Arbeitsgruppen.



Vom LOEWE-Schwerpunkt Tumor und Entzündung zusammen mit dem SFB/TRR17 organisiertes internationales Symposium mit über 300 Teilnehmern in Rothenburg ob der Tauber



Impression aus dem Laboralltag



## Weitere Informationsmöglichkeiten

- <http://www.imt.uni-marburg.de/loewe/>  
Dies ist die originäre Homepage des LOEWE-Schwerpunkts Tumor und Entzündung.
- <http://www.uni-marburg.de/fb20/zti>  
Hierbei handelt es sich um die Homepage des Zentrums für Tumor- und Immunbiologie (ZTI), das die meisten der Arbeitsgruppen aus der LOEWE-Förderung beheimatet.
- <http://www.uni-marburg.de/fb20/forschung/corefacilities>  
Diese Seite zeigt die Core Facilities des Fachbereichs Medizin, von denen die meisten am ZTI untergebracht sind.
- [http://www.ukgm.de/ugm\\_2/deu/umr\\_hon/index.html](http://www.ukgm.de/ugm_2/deu/umr_hon/index.html)  
Klinik für Hämatologie, Onkologie und Immunologie
- [http://www.ukgm.de/ugm\\_2/deu/ugi\\_kch/index.html](http://www.ukgm.de/ugm_2/deu/ugi_kch/index.html)  
Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, Molekulare Diagnostik
- [https://www.uni-marburg.de/fb20/anatomie/molekularneuro/index\\_html](https://www.uni-marburg.de/fb20/anatomie/molekularneuro/index_html)  
Institut für Anatomie und Zellbiologie; AG Molekulare Neurowissenschaften
- [http://www.ukgm.de/ugm\\_2/deu/umr\\_ges/index.html](http://www.ukgm.de/ugm_2/deu/umr_ges/index.html)  
Klinik für Gastroenterologie und Endokrinologie
- [http://www.ukgm.de/ugm\\_2/deu/umr\\_hau/index.html](http://www.ukgm.de/ugm_2/deu/umr_hau/index.html)  
Klinik für Dermatologie und Allergologie
- <http://www.bpc-marburg.de>  
Pharmakologisches Institut
- <http://www.imt.uni-marburg.de>  
Institut für Molekularbiologie und Tumorforschung (IMT)
- <http://www.uni-marburg.de/fb20/medmikrobio>  
Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
- [https://www.uni-marburg.de/fb17/fachgebiete/ebio/entwicklungsbiologie/index\\_html](https://www.uni-marburg.de/fb17/fachgebiete/ebio/entwicklungsbiologie/index_html)  
Entwicklungsbiologie der Tiere
- <https://www.uni-marburg.de/fb20/immunologie>  
Institut für Immunologie
- <http://www.uni-giessen.de/cms/fbz/fb11/institute/biochemie/forschung/ag-schmitz/uber-uns>  
Biochemisches Institut (Justus-Liebig-Universität Gießen)
- <http://www.uni-giessen.de/cms/fbz/fb11/institute/rbi>  
Rudolf-Buchheim-Institut für Pharmakologie (Justus-Liebig-Universität Gießen)
- <http://www.uni-giessen.de/cms/fbz/fb08/Inst/gen/renkawitz>  
Institut für Genetik (Justus-Liebig-Universität Gießen)

## Kurzvorstellung der beteiligten Hochschulen und Forschungsinstitute

### Philipps-Universität Marburg (Federführung)

<http://www.uni-marburg.de>

Die Philipps-Universität Marburg ist mit dem Universitätsklinikum Gießen-Marburg und der engen Zusammenarbeit mit der Justus-Liebig-Universität Gießen Teil des forschungsstarken Medizinstandortes Mittelhessen. Zu den Schwerpunkten der Marburger Medizin zählen Tumorbio- logie und Onkologie, Immunologie und Entzündungsforschung sowie Infektionsbiologie und Antiinfektiva-Forschung. Grundlagen- forschung (im Zentrum für Tumor und Immunbiologie und im Biomedizi- nischen Forschungszentrum) und patientennahe Forschung (im Car- reras Leukämie Centrum und im Anneliese Pohl Comprehensive Cancer Center) arbeiten gemeinsam daran, neue Therapien zu entwickeln sowie etablierte Therapien weiter zu verbessern. Dabei sind sie eng vernetzt mit den anderen lebenswissenschaftlichen Disziplinen, besonders mit der Virologie, Zellbiologie und Mikrobiologie.



### Justus-Liebig-Universität Gießen

<http://www.uni-giessen.de>

In Mittelhessen, am drittgrößten Medizinstandort in Deutschland, zah- len sich Innovation und Kooperation aus: Medizinische Spitzenforschung ist eingebunden in zukunftsweisende Strukturen. Der Schlüssel zum Erfolg liegt in der guten Zusammenarbeit des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen (JLU) mit dem seit 2006 privatisierten Universitätsklinikum Gießen und Marburg, der Philipps-Universität Mar- burg und der Technischen Hochschule Mittelhessen. Wissenschaftliche Schwerpunkte setzt der Fachbereich in den Bereichen Herz – Lunge, Infektion – Immunität – Entzündung, Reproduktion, Regeneration, Zellu- läre Mechanismen – Epigenetik sowie Gentherapie. Mit seiner Vernet- zung zu den Nachbardisziplinen wie Biologie, Chemie, Physik, Ökotre- phologie und Veterinärmedizin stellt der Fachbereich Medizin eine wichtige Säule des lebenswissenschaftlichen Profils der JLU dar.



HESSEN



Das Forschungsförderungsprogramm LOEWE ist eine Förderinitiative des Hessischen Ministeriums für Wissenschaft und Kunst.

## Impressum

### Herausgeber:

Hessisches Ministerium für Wissenschaft und Kunst  
Rheinstraße 23 – 25  
65185 Wiesbaden

### Inhalt:

LOEWE-Schwerpunkt Tumor und Entzündung

### Redaktion:

LOEWE-Geschäftsstelle im  
Hessischen Ministerium für Wissenschaft und Kunst

### Layout:

Christiane Freitag, Idstein

### Fotos:

LOEWE-Schwerpunkt Tumor und Entzündung  
Titel, S. 3, 4, 7 Abb. 3: © Rolf K. Wegst/Philipps-Universität Marburg;  
S. 7 Abb. 1: © A. Konur/FB Medizin der Philipps-Universität Marburg;  
S. 7 Abb. 2: © Joel Charles/Philipps-Universität Marburg