



Prof. Dr. Christian Kratz ist Kinderarzt und leitet die Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie in Hannover.

# ADDress: Lernen über Ursachen von Krebs

VON JOHANNA BADORREK

Seit 2019 wird das Forschungsprojekt ADDress unter der Koordination von Professor Dr. Christian Kratz durch das Bundesinnenministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert. Neun Arbeitsgruppen forschen zu seltenen Krebsdispositionssyndromen. Erste Ergebnisse sind richtungsweisend – auch für häufige Erkrankungen. Professor Kratz berichtet, worum es geht.

**Professor Kratz, Sie sind Kinderarzt, leiten die Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie in Hannover und lehren an der medizinischen Hochschule Hannover. Was genau ist Ihr Forschungsgebiet?**

Krebs bei Kindern, insbesondere erbliche Erkrankungen, die bei Kindern das Krebsrisiko erhöhen. Wenn Kinder Krebs bekommen, liegt in über 10 Prozent der Fälle eine Erberkrankung zugrunde. Daran arbeite ich seit mehreren Dekaden. Um mehr über diese Erkrankungen zu lernen, haben wir mithilfe der Kinderkrebsstiftung das Krebsprädispositionsregister gegründet. Das ist unsere Infrastruktur, mit der wir Daten sammeln. Unter diesen Krebsprädispositions-Syndromen gibt es eine Erkrankungsgruppe, die besonders fürchtlich ist: DNA-Reparaturdefekte, bei denen Störungen der DNA nicht repariert werden können. Das führt zu einem besonders hohen Krebsrisiko. Mit der Erforschung dieser Krankheitsgruppe haben wir uns um die Förderung durch das BMBF beworben. Das ist das Projekt ADDress: Wir adressieren die Abnormal DNA Damage Response.

**Wie viele Erkrankungen gehören zu den Krebsprädispositions-Syndromen?**

Es gibt über 60 Erkrankungen, die zu Krebs prädisponieren, zum Beispiel die Fanconi-Anämie, die Ataxia teleangiectica (AT) und das Li-Fraumeni-Syndrom.

**60 Erkrankungen sind viele, was verbindet und was unterscheidet sie?**

Sie sind erblich, der Defekt ist meist in jeder Zelle des Körpers vorhanden. Bei allen ist das Risiko für Krebs erhöht, allerdings mit unterschiedlichen Risiken und Krebsarten. Beim Li-Fraumeni-Syndrom sind die Betroffenen neben dem erheblichen Krebsrisiko gesund. Bei der Fanconi-Anämie und der AT können die Patienten viele andere gesundheitliche Probleme haben.

**Wie kommt ein Arzt darauf, dass bei einem Kind eine Krebsprädisposition vorliegt? Danach muss man ja erst einmal suchen.**

Wir haben Kriterien festgelegt und einen Fragebogen entwickelt. Es gibt zum Beispiel Hinweise wie eine familiäre Krebshäufung oder das Aussehen. Fällt der Fragebogen positiv aus, wird weiter untersucht. Alternativ könnten wir alle Kinder mit einer Krebserkrankung genetisch untersuchen. Das ist für die nähere Zukunft nicht abwegig, weil die Methoden immer einfacher und preiswerter werden.

**Was genau erforschen die Wissenschaftler bei ADDress?**

Wir forschen zu allen Aspekten – von der Ursachenforschung über die Psychologie bis zur Krebsfrüherkennung und -behandlung. Es ist ein Rundumschlag, alle Themen, die mit Krebs zusammenhängen, werden adressiert.

**Wer ist beteiligt?**

ADDress steht für ein Konsortium, beteiligt sind neun Forschungsgruppen aus ganz Deutschland sowie Patientenorganisationen, die Deutsche Fanconi-Anämie-Hilfe e. V. und die Li-Fraumeni-Syndrome Association Deutschland e. V. Die Patientenbeteiligung ist wichtig, denn erstens können wir ohne Betroffene nicht forschen, zweitens wissen die Betroffenen am besten, was für sie relevant ist.

**Welche Erfolge haben Sie zu verzeichnen?**

Wir haben eine ganze Reihe von Ergebnissen, teilweise sind sie bereits publiziert. Unter anderem haben wir es im Oktober 2021 mit einer Studie ins renommierte JAMA Oncology Journal geschafft. Das ist ein großer Erfolg. Eine weitere Studie wurde im ebenfalls renommierten Journal of Clinical Oncology publiziert.

**Worum ging es in der JAMA Oncology Studie?**

Wir haben eine neue Definition des Li-Fraumeni-Syndroms erarbeitet. Dazu gehört, dass wir die Erkrankungsbreite definiert haben und darlegen, welche Genveränderungen mit schweren und welche mit mildereren Verläufen assoziiert sind. Dahinter steckt Folgendes: Früher gab es für das Li-Fraumeni-Syndrom eine enge Definition. Dann wurde das ursächliche Gen gefunden und bis heute wurde dieses so oft sequenziert, dass wir nun wissen, dass das Erkrankungsspektrum breiter ist als wir ursprünglich dachten. Dieses Spektrum haben wir in der Arbeit beschrieben. Und wir haben erste Ursachen dafür gefunden, warum einige Patienten milder betroffen sind als andere. Langfristig wollen wir die Schwere der Erkrankung bei einzelnen Betroffenen

» Aktuelle Forschung schafft Erkenntnisse und Therapien, die zukünftig helfen und heilen.

präzise vorhersagen können, um damit die individuell erforderliche Früherkennungsintensität zu steuern. Auch wollen wir erforschen, wie wir Krebs bei diesen Personen verhindern können.

**Was für eine Erkrankung ist das Li-Fraumeni-Syndrom?**

In jedem Körper entstehen Zellen, die zu entarten drohen. Es gibt Mechanismen, die dafür sorgen, dass diese Zellen entweder repariert werden oder absterben. Dafür ist das Protein TP53 wichtig, es ist eine Art Polizei im Körper. TP53 ist bei dieser Erkrankung nicht funktionsfähig, was

zu einem lebenslang bestehenden hohen Krebsrisiko führt, ab Geburt. Es gibt Menschen, die haben achtmal Krebs im Laufe des Lebens. Der Krebs kann überall im Körper entstehen und es läuft auch immer die Angst mit.

**Wenn Krebs überall entstehen kann, wie wird dann vorbeugend untersucht?**

Auch das ist ein Thema bei ADDress, eine Gruppe entwickelt zum Beispiel einen Bluttest, mit dem wir den Krebs früh diagnostizieren können. Eine weitere Methode ist die Kernspintomographie. Auch hierzu haben wir innerhalb ADDress eine Studie.

**Was haben Sie noch herausgefunden?**

Wir haben zum Beispiel bei der AT und der Fanconi-Anämie das Risiko für eine Krebserkrankung gemessen – es reicht schließlich nicht aus, einfach zu sagen, dass ein Risiko hoch sei. Besser ist es, eine Prozentangabe in Abhängigkeit vom Alter zu benennen. Insgesamt haben alle beteiligten Arbeitsgruppen neue Erkenntnisse zu den vielen beforschten Aspekten gewonnen und konnten außerdem eine Brücke zu den häufigen Erkrankungen schlagen.

**Für welche häufigen Erkrankungen sind Ihre Erkenntnisse interessant?**

Es gibt zum Beispiel Hinweise auf Faktoren und Zusammenhänge bei der Leukämie-Entstehung, die wahrscheinlich auch bei Leukämie-Entstehung im hohen Alter eine Rolle spielen. Auch haben wir Hinweise, dass die Signalwege, die bei DNA-Reparaturdefekten eine Rolle spielen, auch generell bei Krebserkrankungen im Kindesalter relevant sind. f

Weitere Informationen:

<http://www.krebs-praedisposition.de>  
<https://www.research4rare.de>