

## Hirntumoren bei Kindern: Schlafende Krebszellen verwundbar machen

**Manche Krebszellen entgehen der Therapie, indem sie sich in eine Art „Winterschlaf“ begeben. Diese Zellen fördern Therapieresistenzen und können dadurch bei bestimmten kindlichen Tumoren zu Rückfällen führen. Ein Forscherteam am Hopp-Kindertumorzentrum Heidelberg (KITZ), am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und dem Universitätsklinikum Jena (UKJ) hat nun ein molekulares Netzwerk untersucht und damit Einblicke erhalten, wie die schlafenden Zellen vernichtet werden könnten.**

*(Heidelberg/Jena)* Niedriggradige Gliome machen fast die Hälfte aller Hirntumoren im Kindesalter aus, sind bislang jedoch noch wenig untersucht. Die Tumoren sind meist gutartig und die jungen Patientinnen und Patienten haben in der Regel eine gute Überlebensrate. Dennoch leiden die Kinder unter Symptomen und haben oft lebenslang mit den Auswirkungen der Erkrankung und der Behandlung zu kämpfen.

Hochkomplexe Signalwege entscheiden darüber, wie sich unsere Zellen teilen und entwickeln. Zellen, die dabei besonders gefährdet sind, zu Tumorzellen zu entarten, verlassen häufig ihren normalen Zellzyklus und begeben sich in einen Ruhezustand, der als Seneszenz bezeichnet wird. Die seneszenten Zellen befinden sich in einer Art „Winterschlaf“: sie teilen sich nicht und können sich daher zunächst nicht unkontrolliert vermehren. Dieser Prozess gilt daher als wichtige Schutzfunktion, um die Entstehung von Krebs zu verhindern. Krebstherapien, wie Chemotherapie und Bestrahlung können den Prozess der Seneszenz ebenfalls auslösen und Krebszellen in diesen Ruhezustand drängen.

Bei den niedriggradigen Gliomen wirkt die Seneszenz jedoch wie ein zweischneidiges Schwert. Die Zellen in ihrem Ruhezustand teilen sich dann zwar nicht mehr, haben jedoch auch eine schädliche Wirkung auf ihre Umgebung: Sie schütten entzündungsfördernde Proteine und Wachstumsfaktoren aus, die zu Rückfällen führen können. Da sie nicht mehr teilungsaktiv sind, entgehen diese „schlafenden“ Zellen zudem ihrer Vernichtung durch eine Chemotherapie. Derzeit wird daher intensiv daran geforscht, wie diese Zellen im Ruhezustand gesteuert und mit neuen Therapeutika, sogenannten Senolytika, zerstört werden könnten.

Ein Forscherteam vom Hopp-Kindertumorzentrum Heidelberg (KITZ), dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und dem Universitätsklinikum Jena ist es jetzt erstmals gelungen, entscheidende Gene und Proteine zu identifizieren, welche die Zellen in den Ruhezustand versetzen. An Zellen aus den kultivierten Gewebeproben eines pilozytischen Astrozytoms, einer sehr häufigen Form des niedriggradigen Glioms bei Kindern und Jugendlichen, analysierte das Team die Proteine und die Genaktivität seneszenten Zellen vor und nach der Behandlung mit dem Krebsmedikament Trametinib.

Trametinib bekämpft Krebszellen, indem es den sogenannten MAPK-Signalweg blockiert, der bei vielen niedriggradigen Gliomen aufgrund genetischer Veränderungen überaktiv ist. Wie die vorliegende Studie nun erstmals zeigt, kontrolliert dieser Signalweg auch den Ruhezustand der Krebszellen. Die Blockade des MAPK-Signalweges durch Trametinib schaltet den Ruhezustand aus, aber dadurch werden die Krebszellen auch unempfindlich gegenüber Senolytika.

Durch Blockade des MAPK-Signalwegs konnte das Forscherteam auch diejenigen Gene und Proteine identifizieren, die für die Aktivierung dieses Ruhezustands verantwortlich sind. Molekulare Analysen von Gewebeproben zeigten zudem, dass deren Genaktivität variiert, je nachdem, ob die jungen Patientinnen und Patienten einen günstigen oder ungünstigen Krankheitsverlauf hatten. Die Aktivitätsmuster könnten daher künftig als prognostische Marker beim niedriggradigen Gliom eingesetzt werden. „Diese Arbeit unseres Teams liefert eine umfassende Kartierung der Signalübertragung bei pädiatrischen niedriggradigen Gliomen. Ich bin zuversichtlich, dass dies neue therapeutische Strategien für diese Krankheit bei Kindern hervorbringen wird“, so Prof. Dr. Till Milde, Direktor der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am Un

Die Ergebnisse zeigten deutlich, wie wichtig es sei, den Behandlungsplan für jeden Patienten individuell abzuwägen und auch die genetische Ausstattung des Tumors zu kennen, betonen die Forscherinnen und Forscher in ihrer Publikation. Das Forscherteam plant jetzt weitere präklinische Studien, um darauf aufbauend klinische Studien und somit möglicherweise dringend benötigte neue Therapieoptionen für Kinder und Jugendliche mit niedrig-gradigem Gliom auf den Weg bringen zu können.

### **Originalpublikation:**

Sigaud, R., Stefanski, A., Selt, F. et al. Multi-omics dissection of MAPK-driven senescence unveils therapeutic vulnerabilities in KIAA1549::BRAF-fusion pediatric low-grade glioma models. In: *Sig Transduct Target Ther* 10, 197 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02279-8>

### **Weitere Informationen:**

- [Klinik für Kinder- und Jugendmedizin](#)
- [AG Tumorbilogie](#)