

Dieser Beitrag erläutert die technologischen Fortschritte im Bereich des molekularen Zell-Barcodings. Dies, in Kombination mit quantitativen Hochdurchsatz-DNA-Sequenzierungen und ausgefeilten Tiermodellen, lässt die Identifikation von klinisch relevanten Hemmstoffen der Metastasierung bei Krebserkrankungen näher rücken.

„Yes, we (s)can“

Molekulare Barcodes in der Tumorforschung

für neue in vivo-Screening Verfahren

Von Philip Dujardin & Barbara M. Grüner

Herausforderungen in der Krebstherapie

Unter dem Sammelbegriff Krebs sind über 250 verschiedene Krankheiten erfasst. Sie alle zeichnen sich dadurch aus, dass sich im Verlauf der Krankheit aus gesunden Körperzellen abnormale Krebszellen entwickeln. Wissenschaftler*innen

haben diverse genetische Mutationen in der DNA dieser Zellen identifiziert, die dazu führen, dass Krebszellen sich unkontrolliert vermehren und ausbreiten können ohne durch die Kontrollmechanismen des Körpers daran gehindert zu werden. Dadurch wird gesundes Gewebe verdrängt und soweit geschädigt, dass es schließlich zum Tod führen

kann. In Industrienationen erkrankt etwa ein Drittel der Bevölkerung im Laufe des Lebens an Krebs. Damit ist Krebs weltweit die zweithäufigste Todesursache und auch in Deutschland ist etwa jeder vierte Todesfall auf eine Krebserkrankung zurückzuführen. Aufgrund der hohen Anzahl an Erkrankten und Todesfällen hat die Weiter- und Neuentwicklung



Barbara M. Grüner. Foto: Vladimir Unkovic

von Früherkennungsmethoden und Behandlungsstrategien eine sehr hohe Priorität in der medizinischen Forschung. Die derzeitigen Hauptstützen der Krebstherapie, zu denen die Strahlentherapie, die Chirurgie und die systemische Chemotherapie gehören, haben mehrere Nachteile, die ihre Wirksamkeit in der Klinik einschränken. So verursacht Strahlentherapie häufig Schäden am umliegenden Gewebe; bei Operationen können in vielen Fällen Tumore nicht komplett entfernt werden, oder aber Metastasen werden übersehen oder sind nicht resektabel; und im Rahmen von Chemotherapien treten häufig schwerwiegende Nebenwirkungen auf und es kann zur Entwicklung von Arzneimittelresistenzen kommen. Daher gibt es große Bemühungen neue klinische Ansätze mit weniger Nachteilen und reduzierten Nebenwirkungen zu entwickeln. Viele dieser neuen Ansätze, wie etwa die zielgerichteten Therapien, streben danach in Prozesse einzugreifen, die für Krebszellen von elementarer Bedeutung für das Wachstum oder aber das Voranschreiten der Erkrankung sind, gesunde Körperzellen allerdings weniger stark beeinflussen.

Der komplexe Ursprung von Metastasen

Ein Prozess, der bei der Progression von Krebserkrankungen eine besondere Rolle spielt, ist die Metastasierung. Unter Metastasierung versteht man, dass Tumorzellen in die Lymph- oder Blutbahn eindringen, hier in das umliegende Gewebe oder zu fernen Organen transportiert werden und dort Sekundärtumore, sogenannte Metastasen bilden. Tatsächlich ist die Metastasierung die Hauptursache für krebsbedingte Todesfälle (etwa 75–90 % der Todesfälle gehen auf Metastasen zurück). Selbst bei Patient*innen, deren Primärtumore gut auf die Strahlen- oder Chemotherapie reagieren, kann die Behandlung aufgrund von Metastasen versagen. Dies ist zum

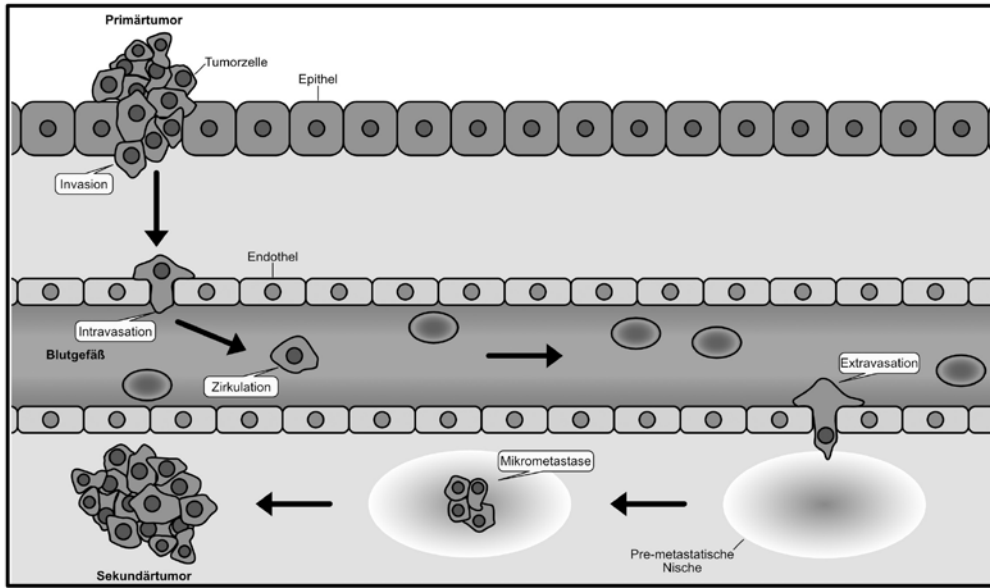
einen darin begründet, dass die diffuse anatomische Lokalisation der Sekundärtumore eine Behandlung mit konventioneller Chirurgie oder Strahlentherapie erschwert oder gar unmöglich macht. Zum anderen weisen Metastasen im Vergleich zum Primärtumor häufig eine erhöhte Resistenz gegen zytotoxische Wirkstoffe auf¹.

Bei der Metastasierung handelt es sich um einen komplexen und deswegen sehr ineffektiven Vorgang, weswegen nur wenige Tumorzellen in der Lage sind, tatsächlich zu metastasieren. Die Zellen innerhalb eines Tumors unterscheiden sich mitunter deutlich voneinander und können zum Beispiel verschiedene genetische oder epigenetische Profile aufweisen. Dies wird auch als Tumorheterogenität bezeichnet und bildet die Grundlage dafür, dass einige Zellen des Tumors ein höheres metastatisches Potential haben als alle anderen Tumorzellen. Dafür muss eine Krebszelle allerdings einen komplexen und mehrstufigen Prozess, die sogenannte Metastasierungskaskade durchlaufen (s. Abb. 1). Zu Beginn invadieren Zellen aus dem Primärtumor in die direkte Tumorumgebung, also das gesunde Gewebe. Damit sich eine Tumorzelle aus dem Zellverband des Tumors lösen kann sind verschiedene Veränderungen und Anpassungen nötig. So können zum Beispiel Adhäsionsmoleküle abgebaut und die Zellform und Eigenschaften, beispielsweise bezüglich ihrer Verwertung von verschiedenen Nährstoffen, können verändert werden. Im Anschluss daran dringen metastasierende Tumorzellen in die Blut- oder Lymphgefäße ein, was als Intravasation bezeichnet wird. Metastasierung über die Lymphgefäße wird regelmäßig bei Patient*innen beobachtet, jedoch scheint die Metastasierung über die Blutgefäße der hauptsächliche Mechanismus zu sein.

Einmal in die Gefäße eingedrungen, können die Tumorzellen über die Blut- oder Lymphzirkulation weit im Körper verbreitet werden.

Allerdings begeben sie sich dabei in eine für sie feindliche Umgebung, was der Grund dafür ist, dass viele Krebszellen den Transport in den Gefäßen nicht überstehen. Zum einen können die hydrodynamischen Scherkräfte im Blutstrom die Tumorzellen zerstören, zum anderen kann das Immunsystem prinzipiell Krebszellen erkennen und vernichten. Außerdem sind die Tumorzellen einem komplett veränderten Nährstoff- und Sauerstoffangebot ausgesetzt, und die hohen Konzentrationen von Eisen und anderen Oxidantien, wie zum Beispiel freien Radikalen, kann zu oxidativem Stress und dadurch bedingten frühen Zelltod führen. Es gibt unterschiedliche Möglichkeiten, mit denen Tumorzellen auf diese Stressfaktoren reagieren können. So können zirkulierende Tumorzellen sich beispielsweise schützen, indem sie sich mit Blutplättchen „bedecken“. Normalerweise spielen Blutplättchen eine Rolle beim Wundverschluss, indem sich Krebszellen aber mit einer Hülle aus Blutplättchen umgeben, schützen sie sich sowohl vor der „Entdeckung“ durch das Immunsystem als auch vor hydrodynamischen Kräften. Auch durch Anpassung ihres Stoffwechsels an die veränderten Bedingungen in Blut und Lymphe können die Tumorzellen einem Zelltod durch oxidativen Stress entgehen.

Um eine Metastase zu bilden, müssen die zirkulierenden Tumorzellen schließlich das Gefäßsystem wieder verlassen. Dieser Schritt wird als Extravasation bezeichnet. Im Anschluss daran befindet sich die Krebszelle in einer für sie fremden Umgebung (im Englischen auch als *microenvironment* bezeichnet). Die Tumorzellen treffen auf andere Zelltypen, Botenstoffe und Wachstumsfaktoren als sie von ihrem Ursprungsort/-organ gewohnt sind. Auch die generelle Gewebearchitektur kann sich deutlich zwischen Entstehungsorgan und Metastasierungsorgan unterscheiden. Als Reaktion darauf setzen Tumorzellen komplexe



(1) Die Metastasierungskaskade ist ein komplexer mehrstufiger Prozess.

Schematische Darstellung der wesentlichen Schritte der Metastasierung. Zunächst wandern die Tumorzellen in angrenzendes Gewebe ein, was als lokale Invasion bezeichnet wird. Die Intravasation ermöglicht es den Zellen dann in das Gefäßsystem einzudringen. Im Blutkreislauf zirkulierende Tumorzellen müssen Scherkräften widerstehen, dem Immunsystem ausweichen und mit dem veränderten Nährstoffangebot zurechtkommen, bis sie das Gefäßsystem wieder verlassen. Nachdem sie sich im metastasierten Zielorgan angesiedelt haben, müssen die Tumorzellen in dieser fremden Umgebung überleben und Mikrometastasen (neue Zellverbände) bilden. Sie können viele Jahre lang ruhend bleiben, bevor sie sich in einem als Kolonisation bezeichneten Prozess zu großen Makrometastasen vermehren.

Quelle: eigene Darstellung

Mechanismen ein, um fremde Mikroumgebungen zu modifizieren. Zunächst, um an diesen ektopischen Stellen zu überleben und schließlich, um kleine Mikrometastasen zu bilden. Selbst wenn sich Mikrometastasen etablieren, ist noch nicht garantiert, dass sie auch zu Makrometastasen heranwachsen. Viele Mikrometastasen verbleiben für eine lange Zeit in einem ruhenden Zustand, in dem sich die Netto-Zellzahl nicht erhöht. Einem kleinen Teil der Krebszellen gelingt es schließlich, die metastatische Kolonisierung abzuschließen und makroskopische Metastasen zu bilden, was den Endpunkt der Invasions-Metastasierungskaskade darstellt.^{1,2}

Fortschritte vor allem in der Früherkennung und Behandlung von Krebserkrankungen haben dazu geführt, dass die meisten soliden Tumore heutzutage gut zu behandeln oder sogar heilbar sind, solange sie vor oder in einem sehr frühen Stadium der Metastasierung diagnostiziert werden. Wird der Krebs aber zu einem späteren Zeitpunkt entdeckt

und behandelt, sind die Erkrankungen meist unheilbar, können oft therapeutisch nur verlangsamt werden und verlaufen in der Regel tödlich. Da die Metastasierung ein überaus komplexer Prozess ist, und die zugrundeliegenden Mechanismen nur unvollständig verstanden, wurden bisher nur begrenzte Erfolge beim Versuch erzielt, die Metastasierung zu hemmen oder gar zu unterbinden. Aufgrund dessen ist die weitere Erforschung des Metastasierungsprozesses entscheidend, um klinisch wirksame therapeutische Ergebnisse zu erzielen.

Karzinome der Bauchspeicheldrüse sind wegen ihrer hohen Metastasierungsrate besonders tödlich

Eine Krebsentität, deren Behandlung besonders durch eine Hemmung der Metastasierung profitieren könnte, ist das duktales Adenokarzinom des Pankreas (engl. Pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC). PDAC, die häufigste neoplastische Erkrankung der Bauchspeicheldrüse, ist

eine höchst verheerende Krankheit mit schlechter Prognose und zunehmend steigender Inzidenz. Da die Krankheit in der Regel erst spät diagnostiziert wird und PDAC durch eine besonders aggressive Tumorbiologie gekennzeichnet ist, versagen Behandlungen in den meisten Fällen. Aufgrund dessen leben trotz Fortschritten in der Behandlung nur noch etwa zehn Prozent der Patient*innen fünf Jahre nach der Diagnose. Ein Merkmal von PDAC ist, dass schon früh Metastasen entstehen und unter anderem die Leber, Lunge und andere gastrointestinale Organe befallen. Daher ist besonders für PDAC die Hemmung der Metastasierung beziehungsweise die spezifische Behandlung eines metastatischen Stadiums ein wichtiger Ansatz zur Verringerung der Mortalität³.

Molekulare Barcodes vereinfachen die Suche nach Inhibitoren der Metastasierung

Da es sich bei der Metastasierung um einen vielstufigen Prozess handelt,

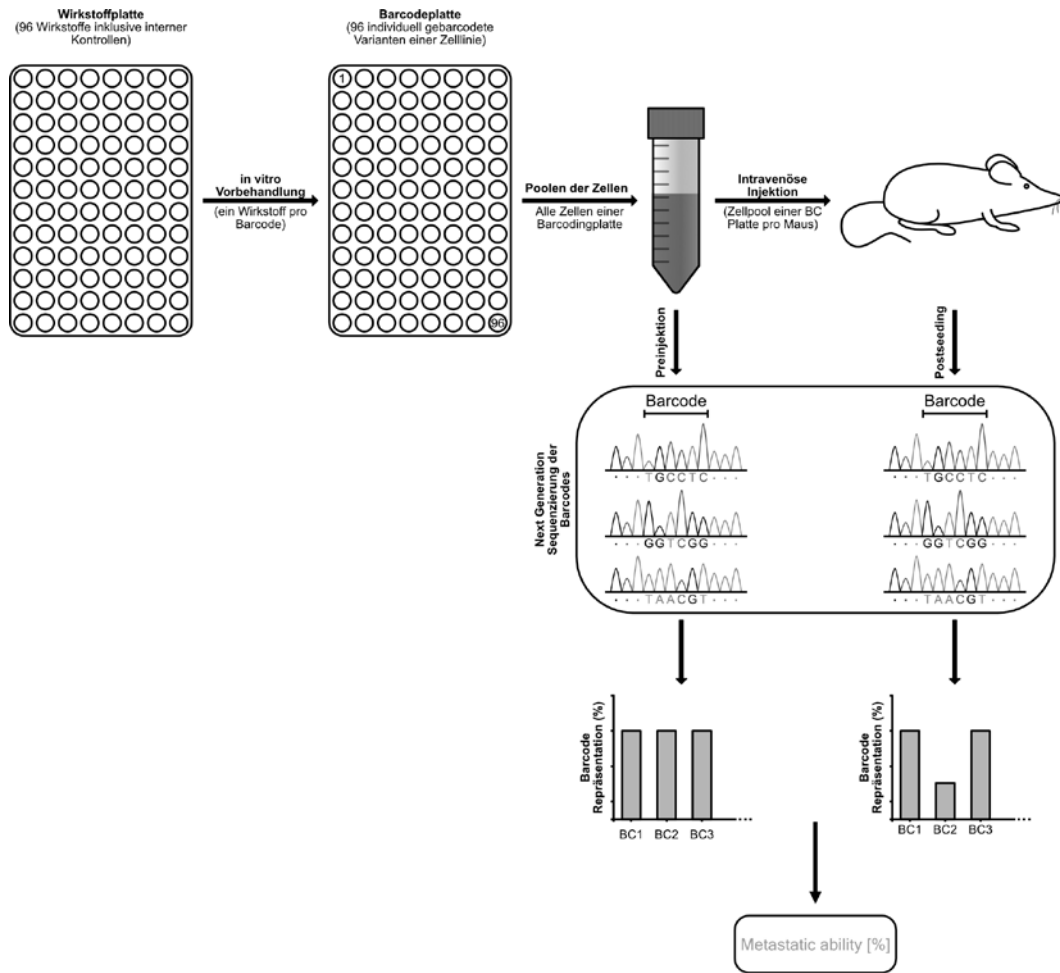
gibt es verschiedene biochemische Ansatzpunkte, an denen eine mögliche Therapie wirken könnte. Um potentiell geeignete Wirkstoffkandidaten präklinisch zu identifizieren werden sogenannte *drug screenings* – Wirkstofftests im Hochdurchsatzverfahren – durchgeführt. Dabei wird eine große Zahl an Präparaten und chemischen Verbindungen auf eine mögliche Anwendbarkeit hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Tumorerkrankung getestet. Zum einen können neu entdeckte beziehungsweise synthetisierte Verbindungen speziell für diesen Zweck getestet werden. Angesichts der Tatsache, dass die Erforschung und Entwicklung neuer Präparate in der Regel 15 bis 20 Jahre dauert und äußerst kostspielig sein kann, ist es aber auch eine attraktive Option, bereits zugelassene Medikamente oder Medikamente, die sich schon in den klinischen Test-Phasen befinden, für neue Anwendungen außerhalb ihrer ursprünglichen Einsatzgebiete wiederzuverwenden. Bei dieser unvoreingenommenen Art des *drug screenings* spricht man auch von *drug repositioning*. Dieser Ansatz bietet eine Reihe von Vorteilen. Da Wirkstoffe verwendet werden, die entweder bereits zugelassen wurden oder aber sich bereits auf dem Weg zur Zulassung befinden, kann die Zahl der klinischen Vorversuche verringert werden, was sowohl Entwicklungszeit als auch Kosten spart. Zusätzlich sind mögliche Nebenwirkungen und potentielle Kreuzreaktionen mit anderen Medikamenten bereits besser erforscht. Außerdem können so auch Wirkstoffe identifiziert werden, die über bisher unbekannte Mechanismen wirken. Somit können *drug repositioning* Ansätze sogar dazu beitragen, neue Pathomechanismen aufzudecken⁴.

Für diese Art des *drug screenings* werden in der Regel eine große Anzahl an zu testenden Präparaten und Molekülen in Hochdurchsatz-Verfahren untersucht, um neue Anwendungsmöglichkeiten zu identifizieren. Da in vivo-Experi-

mente (Experimente im komplexen Organismus) für ein umfassendes Screening zu aufwendig sind, werden in der Regel in vitro Ansätze (Experimente in der Zellkultur) wie Proliferations-, Invasions- oder Migrationsassays eingesetzt, die nur einzelne Schritte der Metastasierung isoliert betrachten können. Da die Metastasierung jedoch ein komplexer und mehrstufiger Prozess ist, spiegeln diese Experimente die biologische Realität oft nicht adäquat wider und Wirkstoffe, die in der Zellkultur Wirkung zeigen, versagen oft später in präklinischen und klinischen Tests. Um diese Einschränkungen zu überwinden, haben wir eine in vivo-Multiplex-Screening-Plattform für kleine Moleküle entwickelt, die molekulare DNA-Barcodes in Kombination mit Next Generation Sequenzierung (NGS) verwendet (Abb. 2). Beim molekularen Barcoding wird eine DNA-Barcode-Sequenz (oder kurz Barcode) verwendet, die stabil in das Genom von Zellen eingebaut wird um einzelne Zellen mit einer eindeutigen und vererbaren Signatur zu kennzeichnen. Als Next Generation-Sequenzierung werden neuartige Technologien zur Sequenzierung von DNA und RNA bezeichnet, die wesentlich schneller, kostengünstiger und quantitativer als konventionelle Methoden sind. In unserer Screening-Plattform verwenden wir NGS um die unterschiedlichen Zell-Barcodes quantitativ auszulesen. Damit ist es möglich das Schicksal individuell gebarcodeter Krebszellen innerhalb eines Zellpools im Organismus nachzuverfolgen. Für unsere Barcoding-Plattform haben wir ungefähr 100 verschiedene Tumorzellvarianten von metastasierenden PDAC-Zellen erzeugt, die mit jeweils individuellen einzigartigen Barcodes markiert wurden. Jede dieser Varianten kann dann mit einer individuellen zu testenden chemischen Verbindung in vitro vorbehandelt, mit allen anderen (ebenfalls individuell behandelten) Zellvarianten zusammen gepoolt und dann intravenös in eine Empfängermaus inji-

ziert werden. Nach dem sogenannten „metastatic seeding“ (was die initialen Schritte der Metastasierung – Zirkulation, Adhäsion, Extravasation und Bildung von Mikrometastasen – zusammenfassend bezeichnet) werden die mit einem Barcode versehenen Tumorzellen, die diesen Prozess erfolgreich durchlaufen konnten aus der Lungen der transplantierten Mäuse wieder isoliert. Schließlich wird die Repräsentation der einzelnen Barcodes (und damit der verschiedenen behandelten Tumorzellpopulationen) durch Sequenzierung und Vergleich der Proben vor und nach der initialen Metastasierung im Organismus bestimmt. Dies ermöglicht die parallele Quantifizierung der Wirkung jeder Vorbehandlung auf das metastatische Potential. Wenn sich die relative Repräsentation eines Barcodes vor und nach *metastatic seeding* nicht verändert, hat die Substanz, mit der diese Zellvariante behandelt wurde, keinen Effekt auf die Metastasierungsfähigkeit. Tumorzellen, die mit einem potentiellen Inhibitor der Metastasierung behandelt wurden, können sich dadurch nicht in den Lungen der transplantierten Mäuse ansiedeln. Dies wird durch eine reduzierte Repräsentation des DNA-Barcodes, mit dem diese Zellen markiert waren, in den in vivo-Proben (also nach dem *metastatic seeding*) angezeigt. Durch die Barcoding-Methode können so knapp 100 chemische Moleküle und zugehörige Kontrollen in einer einzelnen Maus gleichzeitig getestet werden.

Im Rahmen des Versuchsaufbaus durchlaufen die Tumorzellen einen bedeutenden Teil der Metastierungskaskade. So müssen sie den Stress durch den Transport durch das Gefäßsystem widerstehen und sich erfolgreich in einem neuen Gewebe etablieren. Die Interaktionen mit Gewebe, Blutgefäßen und dem Immunsystem können so realitätsnah simuliert werden. Die Barcoding-Plattform hat also im Vergleich zu klassischen in vitro-Methoden den Vorteil, dass der Metastasie-



(2) Die in vivo-Multiplex-Screening-Plattform

Schematische Darstellung der in vivo-Multiplex-Screening-Plattform. Individuell einzigartig gebarcodete Zellvarianten einer metastasierenden Tumorzelllinie werden in vitro mit individuellen zu testenden chemischen Substanzen im 96-well Zellkulturformat vorbehandelt. Die 96 individuellen Zellvarianten einer Zellkulturplatte werden anschließend gepoolt und intravenös in eine Empfängerm Maus injiziert. Nach dem „metastatic seeding“ werden die gebarcodeten Tumorzellen aus der Lunge isoliert. Die prozentuale Repräsentation jedes einzelnen Barcodes wird mittels NGS im Zellpool vor der Injektion und in den isolierten Zellen nach dem „metastatic seeding“ bestimmt. Gebarcodete Zellen, die mit einem Inhibitor der Metastasierung behandelt wurden, können sich nicht im gleichen Maße in der Lunge ansiedeln wie Zellen, deren Metastasierungsfähigkeit nicht beeinträchtigt ist. Dies äußert sich durch eine reduzierte Repräsentation des DNA-Barcodes, mit dem diese Zellen markiert waren, in den postseeding Proben. Der relative Repräsentationsverlust eines Barcodes lässt quantitative Rückschlüsse auf die Metastasierungsfähigkeit der mit diesem Barcode markierten Tumorzellen zu und damit auf die Wirkung der zu testenden Substanz mit der diese behandelt wurden.

Quelle: eigene Darstellung

rungsprozess vollständiger und unter lebensnäheren biologischen Bedingungen rekapituliert wird. Aufgrund der Multiplex-Natur dieses Ansatzes ist man in der Lage, Hunderte oder sogar Tausende von Molekülen schnell zu analysieren und dabei den hohen Durchsatz des zellbasierten Screenings mit einem hochentwickelten Tiermodell für den Metastasierungsprozess zu kombinieren. Bei klassischen in vivo Versuchsdurchführungen (jedes Molekül/Präparat wird einzeln getestet) würden

mindestens drei Versuchstiere pro Präparat eingesetzt werden müssen, was das Screening von einer großen Anzahl an Wirkstoffen zu kostspielig, logistisch zu aufwendig, und ethisch problematisch macht. Durch das Barcoding wird nicht nur die Versuchstierzahl drastisch verringert (Dutzende von Wirkstoffen inklusive interner Kontrollen können in einer einzigen Maus getestet werden), sondern gleichzeitig wird durch die Barcoding-Plattform auch die Reproduzierbarkeit erhöht, die

technische Variabilität verringert und die Chance zur tatsächlichen Translation in eine klinische Anwendung vergrößert.

In ersten Anwendungen dieser neu entwickelten Screening-Plattform konnten wir bereits die Lipase ABHD6 (ein Enzym das eigentlich am Fettstoffwechsel beteiligt ist) als neues therapeutisches Ziel für eine antimetastatische Therapie identifizieren und den zugrunde liegenden Mechanismus aufklären. So konnten wir zeigen, dass durch die Blockade

der enzymatischen Aktivität von ABHD6 mittels eines spezifischen Inhibitors die Lipid-Zusammensetzung der Tumorzellen während der Metastasierung verändert wird. Dadurch werden die initiale Adhäsion („An-Dockung“) an den Blutgefäßwänden sowie die notwendige Flexibilität zur Extravasation stark beeinträchtigt, was schließlich in einer verminderten Metastasenbildung resultiert⁵. In weiteren Anwendungen dieser Plattform haben wir einige weitere vielversprechende Wirkstoff-Kandidaten identifiziert, die sich momentan in der präklinischen Validierungsphase befinden.

Letztlich stellt die Komplexität des Metastasierungsprozesses eine der größten Herausforderungen bei der erfolgreichen Behandlung von Krebserkrankungen dar. Die Vielschichtigkeit der Metastasierungskaskade bietet aber im Umkehrschluss auch verschiedenste Angriffspunkte für mögliche neue Therapien. Durch technologische Fortschritte im Bereich des Next Generation-Sequenzierens in Kombination mit hochentwickelten molekularen Methoden und ausgefeilten Tiermodellen rückt die Identifikation von klinisch relevanten Inhibitoren der Metastasierung zunehmend näher.

Summary

Although advances in the treatment and early detection of cancer have led to improvements in patient survival, cancer remains the second leading cause of deaths worldwide. The majority of cancer deaths are not caused by the primary tumor but by secondary metastases. The metastatic process is complex and still poorly understood on the molecular and cellular levels. The cancer cells need to leave the primary tumor, circulate through blood or lymph, extravasate at a secondary site and form micro-metastases that can eventually grow into macrometastases. The identification of clinically relevant inhibitors

of metastasis is generally pursued by means of high-throughput drug screenings, which can only be tested in vitro. However, the underlying assays of these screenings do not adequately reflect the biological processes, which further complicates the search for clinically effective compounds and often causes the failure of potential drug candidates when transferred into a clinical setting. On the other hand, studies in complex model systems in vivo are more adequate to reflect the complex interactions in the human body. Yet, those in vivo studies are time, cost, and labour intensive and allow the study of very limited numbers of compounds only. To overcome these limitations, we developed a multiplexed in vivo screening platform that utilizes molecular DNA barcoding. In DNA barcoding technology, small random DNA sequences are incorporated into the DNA of cells to track them individually in a pool of different cells. This technology allows quantification of multiple individual cell populations in parallel. With our platform we can simultaneously investigate hundreds of compounds regarding their effect on metastatic seeding in vivo with very low variability and high reproducibility. Using the multiplexed screening platform, we can not only identify novel potential candidates for a metastasis-specific therapy but also study and characterize the underlying cellular and molecular mechanisms.

Anmerkungen/Literatur:

- 1) Lambert, A. W., et al. (2017). Emerging Biological Principles of Metastasis. *Cell* 168(4): 670–691.
- 2) Valastyan, S. and R. A. Weinberg (2011). Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell* 147(2): 275–292.
- 3) Ying, H., et al. (2016). Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Genes & development* 30(4): 355–385.
- 4) Simsek, M., et al. (2018). Finding hidden treasures in old drugs: the challenges and importance of licensing generics. *Drug Discovery Today* 23(1): 17–21.
- 5) Grüner, B. M., et al. (2016). An in vivo multiplexed small-molecule screening platform. *Nature methods* 13(10): 883–889.

Die Autorin/Der Autor

Barbara M. Grüner, geboren 1983, ist Emmy Noether-Nachwuchsgruppenleiterin in der Medizinischen Fakultät. Sie forscht zum Thema Molekulare Tumorpathologie. Angesiedelt ist sie mit ihrer Arbeitsgruppe in der Inneren Klinik (Tumorforschung) und am Westdeutschen Tumorzentrum des Universitätsklinikums Essen.

Ihr Diplom absolvierte sie 2008 an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Danach war Barbara Grüner bis 2012 Mitglied der International Max-Planck Research School for Molecular and Cellular Life Sciences (IMPRS-LS Graduate School) in München. Nach ihrer Promotion an der Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar an der Technischen Universität München erfolgte ebendort ein kurzes Intermezzo als Wissenschaftliche Mitarbeiterin, bevor sie als Wissenschaftliche Mitarbeiterin (Postdoc) bis 2016 an die Stanford University School of Medicine an das Department of Genetics ging. 2017 war Barbara Grüner zunächst Juniorgruppenleiterin in der Abteilung Translationale Onkologie Solider Tumore, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK)/Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) am Partnerstandort Essen, bevor sie dann im Herbst des gleichen Jahres eine eigene von der DFG geförderte Emmy Noether-Nachwuchsgruppe aufbauen konnte. Nach einem Studienstipendium der Bayerische Hochbegabtenförderung von 2003 bis 2008 konnte Barbara Grüner ein Stanford Dean's Postdoctoral Fellowship (2013/14), ein Postdoctoral Fellowship der „Pancreatic Cancer Action“ des „Network American Association of Cancer Research“ (AACR) (2014/15) und ein Postdoctoral Fellowship des „The Hope Funds for Cancer Research“ für sich gewinnen.

Barbara Grüner erhielt 2011 den „Scholar-in-Training Award“ der „American Association of Cancer Research“ (AACR). 2012 konnte sie den Posterpreis des Jahrestreffens des „National Genome Science Network“ (NGFN) Jahrestreffens in Heidelberg in Empfang nehmen. Im gleichen Jahr konnte sie den Travel Grant Award der United European Gastroenterology (UEG) Week in Amsterdam in Empfang nehmen. 2018 wurde ihr der Curious Mind-Forscherpreis „Life Sciences“ durch das Merck und Manager Magazin verliehen.

Philip Dujardin studierte von 2013 bis 2018 Biologie und Medizinische Biologie in Essen. Seit 2019 promoviert er in der Emmy Noether-Arbeitsgruppe „Molekulare Tumorpathologie“ an der Inneren Klinik (Tumorforschung) des Universitätsklinikums Essen zum Thema „Molecular mechanisms of metastasis and therapy response in cancer“. Ein Schwerpunkt der Forschung liegt dabei auf der Anwendung und Weiterentwicklung von molekularem Barcoding Strategien. Philip Dujardin ist Stipendiat des Cusanuswerks.



Philip Dujardin. Foto: Vladimir Unkovic