

**DR. JOSEF STEINER**  
**KREBSSTIFTUNG**

---

**DR. JOSEF STEINER**  
**KREBSFORSCHUNGSPREIS 2011**

**DR. JOSEF STEINER**  
**KREBSFORSCHUNGSPREIS 2011**

Der Dr. Josef Steiner Krebsforschungspreis 2011  
wird zu gleichen Teilen Herrn Prof. Christoph Klein und  
Herrn Dr. Eduardo Moreno verliehen.

Herr Klein ist Direktor der Abteilung Experimentelle Medizin und Therapiefor-  
schung am Departement Pathologie der Universität Regensburg.

Herr Moreno ist Forschungsgruppenleiter am Institut für Zellbiologie  
der Universität Bern.

Die Preissumme beträgt gesamthaft CHF 1'000'000.

**Dr. JOSEF STEINER**

**KREBSFORSCHUNGSPREIS 2011**

Doktor Josef Steiner, Inhaber der „Dr. Steiner Apotheke und Bahnhofdrogerie“ in Biel, hat bei seinem Tode im Jahre 1983 ein grosses Vermögen hinterlassen, welches entsprechend seinem letzten Willen die finanzielle Basis der Dr. Josef Steiner Krebsstiftung bildete. Ziel der Stiftung ist die Förderung der Krebsforschung und die Auszeichnung hochverdienter Wissenschaftler auf allen Gebieten der Krebsforschung. Als erster Preisträger konnte 1986 ein Schweizer, Dr. Peter Cerrutti, geehrt werden. Seither konnten zahlreiche hervorragende Wissenschaftler aus Europa, USA und Australien mit dem Dr. Josef Steiner Preis ausgezeichnet werden.

Im Bestreben, die Krebsforschung im Sinne des Stifters effizient und nachhaltig zu fördern, wird seit 1998 ein hervorragendes Forschungsprojekt für die Periode von vier Jahren mit einem Betrag von 1'000'000 Schweizerfranken unterstützt. Der Forschungsgruppenleiter oder die Forschungsgruppenleiterin wird zusätzlich mit einem persönlichen Preis in der Höhe von 50'000 Schweizerfranken ausgezeichnet.

Die Auswahl des preisgekrönten Projektes erfolgte nach einem mehrstufigen strengen Auswahlverfahren. Der Dr. Josef Steiner Preis 2011 wurde in renommierten Wissenschaftszeitschriften ausgeschrieben. Die eingereichten Projektskizzen wurden vom Stiftungsrat und einer aus Fachvertretern zusammengesetzten Preiskommission gesichtet und bewertet. Als Kriterien wurden die wissenschaftliche Qualität und die Originalität der Projektskizzen, die Qualifikation der Projektverfasser, sowie die Beurteilung der Machbarkeit der vorgeschlagenen Projekte in Betracht gezogen. Fünf hervorragende Projektskizzen wurden ausgewählt und die Verfasser aufgefordert, ein überarbeitetes und detailliertes Projekt einzureichen. Für jedes Projekt wurden mindestens drei externe Gutachten eingeholt.

Zusätzlich wurden die fünf Projektverfasser zu einem Symposium eingeladen, welches am 19. Januar 2011 an der Universität Bern stattgefunden hat. Anlässlich dieses Symposiums konnten die Forscherinnen und Forscher ihre Projekte vorstellen. Aus diesem strengen Auswahlverfahren sind Herr Prof. Dr. Christoph Klein und Herr Dr. Eduardo Moreno als Sieger hervorgegangen.

**DR. JOSEF STEINER**  
**KREBSSTIFTUNG**

---

Ego  
IOSEPHUS STEINER  
SVIZZENSIS E VICO ALPHTAL ORIUNDUS IBIQUE NATUS  
RERUM NATURALIUM DOCTOR  
PHARMACOPOLAE MUNERE IN MUNICIPIO BIEL PRO VIRILI PARTE  
AC FORTUNA FAVENTE PERFUNCTUS  
TRIBUS VIRIS PERITIS IN CONSILIUM DELECTIS AUCTORIBUS

**PROF. DR. CHRISTOPH KLEIN**

QUI INDAGATOR SAGACISSIMUS  
AD REPERIENDAS CELLULAS CANCEROSAS  
IN HOMINUM AEGROTORUM CORPORIBUS FLUENTES  
ATQUE AD EARUM INQUISITIONEM MOLECULAREM QUAM DICUNT  
PERMULTA CONTULIT,

QUI PRO VIRILI PARTE DEMONSTRAVIT  
TALES CELLULAS CANCEROSAS,  
SIMULATQUE TUMORES ORIRI COEPERUNT,  
IAM IN CIRCULAREM SANGUINIS MOTUM INTROMITTI,

QUI STUDIIS INGENIOSISSIME NECNON ACCURATISSIME PERACTIS  
NOVAS DE CELLULIS CANCEROSIS FLUENTIBUS OPINIONES  
CONIECTIONESQUE EXCITAVIT SIMULQUE EFFECIT,  
UT IN METASTASIUM NASCENTIUM INVESTIGATIONE  
TALES CELLULAE IMPRIMIS PERSCRUTENTUR,  
ET QUI VIAS STRENUE MUNIVIT,  
QUIBUS PERGENTES MEDICI  
NOVAS CANCRI PERICULOSI SANANDI RATIONES  
EXCOGITARE ATQUE EXCOLERE POTERUNT,

PRAEMIUM SUPREMA VOLUNTATE MEA PROPOSITUM  
SEPTIMUM DECIMUM TRIBUI IUBEO

BERNAE DIE VII MENSIS OCTOBRIS ANNI MMXI

CONSILII PRAESES

## Laudatio für Herrn Prof. Dr. Christoph Klein

Die Dr. Josef Steiner Stiftung verleiht den Josef Steiner Krebsforschungspreis an Herrn Prof. Dr. Christoph Klein in Anerkennung seiner grundlegenden Arbeiten zur Entdeckung und molekularen Analyse von zirkulierenden Krebszellen in Patienten; für seine überzeugende Beweisführung, dass diese Krebszellen schon von frühen Tumorstadien an die Blutzirkulation abgegeben werden; sowie für seine originellen, systematischen Untersuchungen, die zirkulierende Krebszellen zum Inhalt neuer Hypothesen und zu einem Fokus der Erforschung der Metastasenbildung gemacht haben. Diese Forschungsansätze werden neue Möglichkeiten für die Entwicklung therapeutischer Ansätze gegen bösartigen Krebs eröffnen.

## Curriculum Vitae Christoph Klein (\*1967)



### Persönlich

geb. 19.10.1967, Deutscher Staatsbürger, verheiratet, 2 Kinder

### Ausbildung

6/2004 Habilitation im Fach Immunologie, LMU München

1/1998 Promotion Dr. med.

1/1997 Approbation als Arzt

5/1995 Staatsexamen Medizin, LMU München

6/1987 Abitur, Julius-Spohn Gymnasium, Ravensburg

### Tätigkeiten

Seit 10/2010	Professor (W3), Lehrstuhl für Experimentelle Medizin und Therapiefor- schung, Universität Regensburg
Seit 2007	Professor (W2) für Onkogenomik an der Universität Regensburg
Seit 2004	Leiter einer Juniorgruppe im Bayerischen Genomforschungsnetzwerk (BayGene)
1999-2004	Habilitationsarbeit an der LMU München im Institut für Immunologie.
2001-2006	Leiter einer BioFuture Nachwuchsgruppe
1998-2001	Leiter der Arbeitsgruppe „Molekular-genetische Analyse der minimalen residualen Krebserkrankung“ am Institut für Immunologie, LMU Mün- chen
1/1998	Promotion zum Dr. med. (summa cum laude); Institut für Immunologie, LMU München, Prof. Dr. Gert Riethmüller; Thema: <i>Anreicherung und molekulare Charakterisierung einzelner disseminierter Tumorzellen im Knochenmark von Karzinompatienten</i>
1995-1996	Arzt im Praktikum am Institut für Immunologie
1994-1995	1/2 jähriger Forschungsaufenthalt am Ontario Cancer Institut, Toronto, im Labor von Professor Tak W. Mak mit einem Stipendium des Boeh- ringer Ingelheim Fonds

1988-1995 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München; 2. und 3. PJ-Tertial an der University of Toronto, Toronto (Canada), und der Louisiana State University, New Orleans (USA).

1987-1988 Wehrpflicht

#### Preise

1999 Curt-Bohnewand Preis der LMU  
2001 Preisträger beim BMBF-BioFuture Nachwuchsgruppenwettbewerb  
2007 Prostate Cancer Foundation Award

#### Forschungsinteressen

Biologie der Metastasierung; Identifizierung und Charakterisierung von Metastasengründenden Zellen und Tumorstammzellen; Entwicklung von Einzelzelltechnologien; Identifizierung von therapeutischen Zielstrukturen, >50 Veröffentlichungen in internationalen Journalen und Büchern, 4 Patente

#### Publikationen

1. Vermilyea, M.D., M. Maneck, N. Yoshida, I. Blochberger, E. Suzuki, T. Suzuki, R. Spang, C.A. Klein, and A.C. Perry, *Transcriptome asymmetry within mouse zygotes but not between early embryonic sister blastomeres*. *Embo J*, 2011.
2. Klein, C.A., *Framework models of tumor dormancy from patient-derived observations*. *Curr Opin Genet Dev*, 2011. **21**(1): p. 42-9.
3. Conrad, C., Y. Husemann, H. Niess, I. von Luetichau, R. Huss, C. Bauer, K.W. Jauch, C.A. Klein, C. Bruns, and P.J. Nelson, *Linking transgene expression of engineered mesenchymal stem cells and angiopoietin-1-induced differentiation to target cancer angiogenesis*. *Ann Surg*, 2011. **253**(3): p. 566-71.
4. Stoecklein, N.H. and C.A. Klein, *Genetic disparity between primary tumours, disseminated tumour cells, and manifest metastasis*. *Int J Cancer*, 2010. **126**(3): p. 589-98.
5. Eberle, J., B. Spangler, J.C. Becker, S.H. Heinemann, C.A. Klein, M. Kunz, S. Kuphal, P. Langer, C. Mauch, S. Meierjohann, A. Paschen, D. Schadendorf, M. Scharl, B. Schitteck, R. Schonherr, T. Tuting, P. Zigrino, and A.K. Bosserhoff, *Multicentre study on standardisation of melanoma cell culture—an initiative of the German Melanoma Research Network*. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2010. **23**(2): p. 296-8.
6. Dango, S., X.T. Wang, M. Gold, B. Cucuruz, C.A. Klein, B. Passlick, and W. Sienele, *Expression of melanoma-antigen-A (MAGE-A) in disseminated tumor cells in regional lymph nodes of patients with operable non-small cell lung cancer*. *Lung Cancer*, 2010. **67**(3): p. 290-5.
7. Weckermann, D., B. Polzer, T. Ragg, A. Blana, G. Schlimok, H. Arnholdt, S. Bertz, R. Harzmann, and C.A. Klein, *Perioperative activation of disseminated tumor cells in bone marrow of patients with prostate cancer*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(10): p. 1549-56.
8. Klein, C.A. and N.H. Stoecklein, *Lessons from an aggressive cancer: evolutionary dynamics in esophageal carcinoma*. *Cancer Res*, 2009. **69**(13): p. 5285-8.
9. Klein, C.A., *Parallel progression of primary tumours and metastases*. *Nat Rev Cancer*, 2009. **9**(4): p. 302-12.
10. Imle, A., B. Polzer, S. Alexander, C.A. Klein, and P. Friedl, *Genomic instability of micronucleated cells revealed by single-cell comparative genomic hybridization*. *Cytometry A*, 2009. **75**(7): p. 562-8.
11. Husemann, Y. and C.A. Klein, *The analysis of metastasis in transgenic mouse models*. *Transgenic Res*, 2009. **18**(1): p. 1-5.
12. Hafner, C., R. Stoehr, J.M. van Oers, E.C. Zwarthoff, F. Hofstaedter, C. Klein, M. Landthaler, A. Hartmann, and T. Vogt, *The absence of BRAF, FGFR3, and PIK3CA mutations differentiates lentigo simplex from melanocytic nevus and solar lentigo*. *J Invest Dermatol*, 2009. **129**(11): p. 2730-5.
13. Gires, O., C.A. Klein, and P.A. Baeuerle, *On the abundance of EpCAM on cancer stem cells*. *Nat Rev Cancer*, 2009. **9**(2): p. 143; author reply 143.
14. Stoecklein, N.H., S.B. Hosch, M. Bezler, F. Stern, C.H. Hartmann, C. Vay, A. Siegmund, P. Scheunemann, P. Schurr, W.T. Knoefel, P.E. Verde, U. Reichelt, A. Erbersdobler, R. Grau, A. Ullrich, J.R. Izbicki, and C.A. Klein, *Direct genetic analysis of single disseminated cancer cells for prediction of outcome and therapy selection in esophageal cancer*. *Cancer Cell*, 2008. **13**(5): p. 441-53.

15. Sienel, W., B. Polzer, K. Elshawi, M. Lindner, A. Morresi-Hauf, C. Vay, F. Eder, B. Passlick, and C.A. Klein, *Cellular localization of EMMPRIN predicts prognosis of patients with operable lung adenocarcinoma independent from MMP-2 and MMP-9*. *Mod Pathol*, 2008. **21**(9): p. 1130-8.
16. Klein, C.A., *The direct molecular analysis of metastatic precursor cells in breast cancer: A chance for a better understanding of metastasis and for personalised medicine*. *Eur J Cancer*, 2008.
17. Klein, C.A., *Cancer. The metastasis cascade*. *Science*, 2008. **321**(5897): p. 1785-7.
18. Husemann, Y. and C.A. Klein, *The analysis of metastasis in transgenic mouse models*. *Transgenic Res*, 2008.
19. Husemann, Y., J.B. Geigl, F. Schubert, P. Musiani, M. Meyer, E. Burghart, G. Forni, R. Eils, T. Fehm, G. Riethmuller, and C.A. Klein, *Systemic spread is an early step in breast cancer*. *Cancer Cell*, 2008. **13**(1): p. 58-68.
20. Hahtola, S., E. Burghart, M. Puputti, L. Karenko, W.M. Abdel-Rahman, L. Vakeva, L. Jeskanen, S. Virolainen, J. Karvonen, K. Salmenkivi, V. Kinnula, H. Joensuu, P. Peltomaki, C.A. Klein, and A. Ranki, *Cutaneous T-cell lymphoma-associated lung cancers show chromosomal aberrations differing from primary lung cancer*. *Genes Chromosomes Cancer*, 2008. **47**(2): p. 107-17.
21. Hahtola, S., E. Burghart, L. Jeskanen, L. Karenko, W.M. Abdel-Rahman, B. Polzer, M. Kajanti, P. Peltomaki, T. Pettersson, C.A. Klein, and A. Ranki, *Clinicopathological characterization and genomic aberrations in subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma*. *J Invest Dermatol*, 2008. **128**(9): p. 2304-9.
22. Fuhrmann, C., O. Schmidt-Kittler, N.H. Stoecklein, K. Petat-Dutter, C. Vay, K. Bockler, R. Reinhardt, T. Ragg, and C.A. Klein, *High-resolution array comparative genomic hybridization of single micrometastatic tumor cells*. *Nucleic Acids Res*, 2008. **36**(7): p. e39.
23. Weckermann, D., B. Polzer, and C. Klein, *[Significance of cytokeratin positive cells in the bone marrow of patients with clinical localized prostate cancer]*. *Urologe A*, 2007. **46**(9): p. 1078-80.
24. Yekebas, E.F., D. Bogoevski, M. Bubenheim, B.C. Link, J.T. Kaifi, R. Wachowiak, O. Mann, A. Kutup, G. Cataldegirmen, L. Wolfram, A. Erbersdobler, C. Klein, K. Pantel, and J.R. Izbicki, *Strong prognostic value of nodal and bone marrow micro-involvement in patients with pancreatic ductal carcinoma receiving no adjuvant chemotherapy*. *World J Gastroenterol*, 2006. **12**(40): p. 6515-21.
25. Klein, C.A. and D. Holzel, *Systemic cancer progression and tumor dormancy: mathematical models meet single cell genomics*. *Cell Cycle*, 2006. **5**(16): p. 1788-98.
26. Klein, C.A., *Random mutations, selected mutations: a PIN opens the door to new genetic landscapes*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006. **103**(48): p. 18033-4.
27. Hartmann, C.H. and C.A. Klein, *Gene expression profiling of single cells on large-scale oligonucleotide arrays*. *Nucleic Acids Res*, 2006. **34**(21): p. e143.
28. Bahar, R., C.H. Hartmann, K.A. Rodriguez, A.D. Denny, R.A. Busuttill, M.E. Dolle, R.B. Calder, G.B. Chisholm, B.H. Pollock, C.A. Klein, and J. Vijg, *Increased cell-to-cell variation in gene expression in ageing mouse heart*. *Nature*, 2006. **441**(7096): p. 1011-4.
29. Wang, X.T., W. Sienel, S. Eggeling, C. Ludwig, E. Stoelben, J. Mueller, C.A. Klein, and B. Passlick, *Detection of disseminated tumor cells in mediastinoscopic lymph node biopsies and lymphadenectomy specimens of patients with NSCLC by quantitative RT-PCR*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005. **28**(1): p. 26-32.
30. Ulmer, A., J.R. Fischer, S. Schanz, K. Sotlar, H. Breuning, K. Dietz, G. Fierlbeck, and C.A. Klein, *Detection of melanoma cells displaying multiple genomic changes in histopathologically negative sentinel lymph nodes*. *Clin Cancer Res*, 2005. **11**(15): p. 5425-32.
31. Schardt, J.A., M. Meyer, C.H. Hartmann, F. Schubert, O. Schmidt-Kittler, C. Fuhrmann, B. Polzer, M. Petroio, R. Eils, and C.A. Klein, *Genomic analysis of single cytokeratin-positive cells from bone marrow reveals early mutational events in breast cancer*. *Cancer Cell*, 2005. **8**(3): p. 227-39.
32. Klein, C.A., D. Zohlnhofer, K. Petat-Dutter, and N. Wendler, *Gene expression analysis of a single or few cells*. *Curr Protoc Hum Genet*, 2005. **Chapter 11**: p. Unit 11 8.
33. Klein, C.A., *Single cell amplification methods for the study of cancer and cellular ageing*. *Mech Ageing Dev*, 2005. **126**(1): p. 147-51.
34. Ulmer, A., O. Schmidt-Kittler, J. Fischer, U. Ellwanger, G. Rassner, G. Riethmuller, G. Fierlbeck, and C.A. Klein, *Immunomagnetic enrichment, genomic characterization, and prognostic impact of circulating melanoma cells*. *Clin Cancer Res*, 2004. **10**(2): p. 531-7.
35. Stoecklein, N.H., A.M. Luebke, A. Erbersdobler, W.T. Knoefel, W. Schraut, P.E. Verde, F. Stern, P. Scheunemann, M. Peiper, C.F. Eisenberger, J.R. Izbicki, C.A. Klein, and S.B. Hosch, *Copy number of chromosome 17 but not HER2 amplification predicts clinical outcome of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma*. *J Clin Oncol*, 2004. **22**(23): p. 4737-45.
36. Klein, C.A., *Gene expression signatures, cancer cell evolution and metastatic progression*. *Cell Cycle*, 2004. **3**(1): p. 29-31.
37. Sienel, W., J. Hellers, A. Morresi-Hauf, R. Lichtinghagen, W. Mutschler, M. Jochum, C. Klein, B. Passlick, and K. Pantel, *Prognostic impact of matrix metalloproteinase-9 in operable non-small cell lung cancer*. *Int J Cancer*, 2003. **103**(5): p. 647-51.
38. Schmidt-Kittler, O., T. Ragg, A. Daskalakis, M. Granzow, A. Ahr, T.J. Blankenstein, M. Kaufmann, J. Diebold, H. Arnholdt, P. Muller, J. Bischoff, D. Harich, G. Schlimok, G. Riethmuller, R. Eils, and C.A. Klein, *From latent disseminated cells to overt metastasis: genetic analysis of systemic breast cancer progression*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003. **100**(13): p. 7737-42.

39. Klein, C.A., [From single disseminated tumor cells to metastasis insights from molecular genetic analyses of single cells]. *Verh Dtsch Ges Pathol*, 2003. **87**: p. 158-64.
40. Klein, C.A., *The systemic progression of human cancer: a focus on the individual disseminated cancer cell—the unit of selection*. *Adv Cancer Res*, 2003. **89**: p. 35-67.
41. Jentsch, I., J. Geigl, C.A. Klein, and M.R. Speicher, *Seven-fluorochrome mouse M-FISH for high-resolution analysis of interchromosomal rearrangements*. *Cytogenet Genome Res*, 2003. **103**(1-2): p. 84-8.
42. Stoecklein, N.H., A. Erbersdobler, O. Schmidt-Kittler, J. Diebold, J.A. Schardt, J.R. Izbicki, and C.A. Klein, *SCOMP is superior to degenerated oligonucleotide primed-polymerase chain reaction for global amplification of minute amounts of DNA from microdissected archival tissue samples*. *Am J Pathol*, 2002. **161**(1): p. 43-51.
43. Klein, C.A., M. Wilke, J. Pool, C. Vermeulen, E. Blokland, E. Burghart, S. Krostina, N. Wendler, B. Passlick, G. Riethmueller, and E. Goulmy, *The hematopoietic system-specific minor histocompatibility antigen HA-1 shows aberrant expression in epithelial cancer cells*. *J Exp Med*, 2002. **196**(3): p. 359-68.
44. Klein, C.A., S. Seidl, K. Petat-Dutter, S. Offner, J.B. Geigl, O. Schmidt-Kittler, N. Wendler, B. Passlick, R.M. Huber, G. Schlimok, P.A. Baeuerle, and G. Riethmuller, *Combined transcriptome and genome analysis of single micrometastatic cells*. *Nat Biotechnol*, 2002. **20**(4): p. 387-92.
45. Klein, C.A., T.J. Blankenstein, O. Schmidt-Kittler, M. Petronio, B. Polzer, N.H. Stoecklein, and G. Riethmuller, *Genetic heterogeneity of single disseminated tumour cells in minimal residual cancer*. *Lancet*, 2002. **360**(9334): p. 683-9.
46. Klein, C.A., [Direct molecular analysis of single disseminated cancer cells: a prerequisite for the development of adjuvant therapies?]. *Acta Med Austriaca Suppl*, 2002. **59**: p. 10-3.
47. Zohlnhofer, D., T. Richter, F. Neumann, T. Nuhrenberg, R. Wessely, R. Brandl, A. Murr, C.A. Klein, and P.A. Baeuerle, *Transcriptome analysis reveals a role of interferon-gamma in human neointima formation*. *Mol Cell*, 2001. **7**(5): p. 1059-69.
48. Zohlnhofer, D., C.A. Klein, T. Richter, R. Brandl, A. Murr, T. Nuhrenberg, A. Schomig, P.A. Baeuerle, and F.J. Neumann, *Gene expression profiling of human stent-induced neointima by cDNA array analysis of microscopic specimens retrieved by helix cutter atherectomy: Detection of FK506-binding protein 12 upregulation*. *Circulation*, 2001. **103**(10): p. 1396-402.
49. Riethmuller, G. and C.A. Klein, *Early cancer cell dissemination and late metastatic relapse: clinical reflections and biological approaches to the dormancy problem in patients*. *Semin Cancer Biol*, 2001. **11**(4): p. 307-11.
50. Klein, C.A., *The biology and analysis of single disseminated tumour cells*. *Trends Cell Biol*, 2000. **10**(11): p. 489-93.
51. Riethmuller, G., C.A. Klein, and K. Pantel, *Hunting down the seminal cells of clinical metastases*. *Immunol Today*, 1999. **20**(7): p. 294-6.
52. Klein, C.A., O. Schmidt-Kittler, J.A. Schardt, K. Pantel, M.R. Speicher, and G. Riethmuller, *Comparative genomic hybridization, loss of heterozygosity, and DNA sequence analysis of single cells*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999. **96**(8): p. 4494-9.

**“If you can look into the seeds of time, and say which grain will grow, and which will not, Speak then to me...” (Shakespeare, Macbeth)**

### **Die Suche und Charakterisierung der Gründerzellen von Metastasen**

Die Absiedlung von Tochtergeschwülsten (Metastasen) eines malignen Tumors ist seit jeher signum mortis eines Krebspatienten. Jahrzehnte der Krebsforschung haben daran wenig geändert und insgesamt sind die therapeutischen Erfolge bei vielen Krebsarten in den fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung enttäuschend geblieben. Verständlicherweise hat die medizinische Forschung sich deshalb bemüht, eine vorliegende Krebserkrankung im Anfangsstadium zu diagnostizieren und durch frühzeitige Intervention die Heilungschancen zu erhöhen. Aus dem gleichen Grund wird bei vielen Krebsarten frühzeitig eine begleitende systemische (d.h. über den Blutweg oder in Tablettenform verabreichte, nicht nur lokal wirkende) meist chemotoxische Therapie zusätzlich zur operativen Tumorentfernung durchgeführt, mit dem Ziel, etwaig im Körper des Patienten verstreut vorliegende Tumorzellen zu vernichten. Es hat sich gezeigt, dass selbst Jahre bis Jahrzehnte nach einer erfolgreichen Operation noch Metastasen entstehen können. Dieses dunkle, latente Stadium einer systemischen Krebserkrankung zu erforschen, zu verstehen, in welchem Zustand die gestreuten Tumorzellen in den Organen vorliegen, welche Signalwege sie benutzen, um zu überleben und sich mit der fremden Umgebung zu arrangieren, und wie sie schließlich zu einer lebensbedrohlichen Metastase auswach-



sen, dies ist das Ziel unserer Forschungsarbeit. Die Antworten auf diese Fragen sollen helfen, neue Medikamente zu entwickeln oder vorhandene anders und gezielt zu nutzen, um die Entstehung von Metastasen zu verhindern.

### **Die frühe Prävention einer generalisierten Krebserkrankung**

Eine Krebserkrankung wird in der Regel erst dann lebensbedrohlich und schwer behandelbar, wenn sich Tochtergeschwülste des Primärherdes abgesiedelt haben. Meist lässt sich der Tumor, beispielsweise im Darm oder in der Brust, chirurgisch problemlos entfernen. Ein Krebspatient stirbt, wenn die Absiedelungen des Tumors eine Masse von etwa 1-5 kg erreichen, denn dann werden lebenswichtige Organfunktionen gestört (z.B. bei Zerstörung der Leber durch Metastasen); oder aber die Krebszellen verändern indirekt über Botenstoffe wichtige Körperfunktionen, wie das Immunsystem oder den Stoffwechsel, und es entstehen beispielsweise nicht beherrschbare Infektionen. Sind einmal Metastasen diagnostiziert, so werden die meisten Patienten an der Erkrankung versterben. Es gilt also die Tumorsaart frühzeitig zu erkennen und vorher zu vernichten. Seit einigen Jahren ist es möglich, gestreute Tumorzellen im Blut, im Knochenmark und in Lymphknoten lange vor ihrem Auswachsen zu Metastasen zu entdecken. Wir bemühen uns nun, diese gestreuten Tumorzellen zu finden, zu isolieren und ihre Eigenschaften zu bestimmen (s. Abbildung). Die Schwierigkeit ist hierbei, dass für die Analysen extrem wenig Ausgangsmaterial verfügbar ist. Beispielsweise finden wir nur bei einem Teil der Patienten in frühen Stadien (bei 30-60%) überhaupt gestreute Tumorzellen und dann meist nur ein bis zwei Zellen pro einer Millionen Knochenmarkzellen (noch seltener im Blut). Eine Zelle enthält jedoch nur etwa 6 pg DNA ( $1 \text{ pg} = 10^{-12} \text{ g}$ ), dem Molekül der Erbinformation, die bei Krebs verändert ist und deren Analyse wichtige Erkenntnisse über mögliche Therapien liefern könnte.

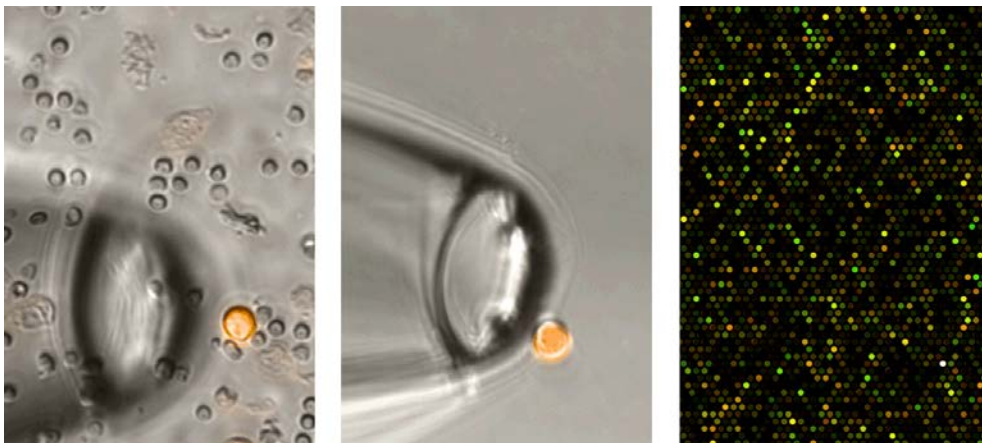
Mit neu entwickelten Einzelzelltechniken konnten wir in den vergangenen Jahren einiges über die gestreuten Tumorzellen lernen. So fand sich, dass Tumore häufig sehr früh streuen, oftmals lange bevor der Tumor diagnostizierbar ist; dass die Tumorzellen sich in den Veränderungen ihrer Erbinformation oft deutlich von den Zellen der Primärtumore (beispielsweise in der Brust) unterscheiden; dass therapeutische Angriffspunkte manchmal auf den gestreuten Tumorzellen vorkommen, nicht aber auf den Zellen des Primärtumors und Patienten deshalb manchmal wichtige Medikamente nicht erhalten, weil die Auswahl der Therapie nach den Eigenschaften des Primärtumor getroffen wird; dass nicht alle gestreuten Tumorzellen in der Lage sind eine Metastase zu gründen und dass die hierfür notwendigen Mechanismen nicht nur in den gestreuten Tumorzellen zu suchen sind, sondern auch in dem Zusammenspiel mit den anderen Zellen des Körper. Aus allen Analysen aber wurde deutlich, wie wenig wir wissen und wie weit unsere gegenwärtigen Theorien und Hypothesen, die meist aus Tiermodellen und Analysen von Primärtumoren gewonnen wurden, von der Wirklichkeit der menschlichen Erkrankung noch entfernt sind.

### **Molekulare Portraits von gestreuten Tumorzellen**

Wie aber lassen sich diese Wissenslücken schließen, wie kann man von einzelnen Zellen lernen, wie lässt sich voraussagen, welchen Verlauf die Krankheit nehmen wird und welche Therapie einem Patienten oder einer Patientin am ehesten helfen wird? Man müsste erkennen können, wie die Gründerzellen einer Metastase in der fremden Umgebung überleben können (eine normale Brustdrüsenzelle kann nicht im Knochenmark überleben, wie aber macht das die Tumorzelle?), welche gestreute Tumorzellen zu Metastasen auswachsen können, welche Bedingungen dafür notwendig sind und welche Signalwege eine Zelle für diese Funktionen nutzt. Mit diesem Wissen wäre es wahrscheinlich möglich, gezielt gegen gestreute Tumorzellen vorzugehen und die Entstehung von Metastasen zu verhindern.

Um zu verstehen, warum das Wissen über zelluläre Signalwege hilfreich ist, muss man wissen, dass Zellfunktionen dadurch gesteuert werden, dass die Informationen, die in der DNA gespeichert sind, flexibel abgerufen und genutzt werden. Die Zelle liest Gene ab, die beispielsweise in Proteine übersetzt werden, welche zu einer Funktion beitragen. So wie viele Muskeln zum aufrechten Gang beitragen, sind auch immer viele Gene und Proteine an zellulären Funktionen beteiligt und so wie ein anatomisch Interessierter aus der Information über aktivierte und inaktivierte Muskelgruppen erraten könnte, ob ein Mensch isst oder läuft (oder im Gehen isst), so wollen wir versuchen, aus den aktivierten und inaktivierten Genen einer Zelle zu schließen, ob sie sich gerade verdoppelt oder ob sie einen Signalweg aktiviert hat, der ein winterschlafähnliches Überleben ermöglicht.

Wie aber ist Zellverdopplung und winterschlafähnliches Überleben in der Information über aktivierte und inaktivierte Gene in einer Zelle repräsentiert? Genau dies zu bestimmen, wird umfangreiche Experimente erfordern. Wir werden Zellen in den Winterschlaf bringen und Zellverdopplungssignalwege aktivieren und lernen müssen, welche der abgelesenen Gensequenzen mit diesen Zuständen so verknüpft sind, dass ihre Aktivität (Inaktivität) diese Zustände widerspiegeln. Hierzu hilft eine Technik, die wir für die Bearbeitung dieser Fragestellung bei Einzelzellen entwickelt haben. Dabei isolieren wir aus einer Zelle alle abgelesenen Gene (die mRNA), markieren sie mit einem fluoreszierenden Farbstoff und binden sie auf einen Glasobjektträger. Die Bindung auf dem Objektträger erfolgt je nach Art des abgelesenen Gens an spezifischer Stelle, so dass über die Position die Identität des aktivierten Gens bestimmt werden kann. Auf dem Objektträger sind über 44000 Erkennungsstellen, so dass wir praktisch alle menschlichen Gene erfassen können. Aus den Mustern von „an - aus“ und „stark - schwach aktiviert“ wollen wir dann versuchen molekulare Portraits der Zellen zu erstellen. Diese Information könnte sehr wertvoll werden. Unter den aktivierten Genen könnten geeignete Angriffspunkte für Therapien sein. Unter den Mustern könnte sich die Information verstecken, dass bestimmte Signalwege zu einer Funktion beitragen, vielleicht neue Signalwege oder auch bekannte, für die es bereits Medikamente gibt, welche jedoch noch nicht optimal genutzt werden. Es besteht dann die Hoffnung, dass wir in Zukunft systemische Therapien nicht mehr nach dem Prinzip von Versuch und Irrtum, sondern gezielt und individuell einsetzen werden.



**Abbildung:** Fluoreszenzfärbung einer Brustkrebszelle zwischen zahlreichen (nicht gefärbten) weißen Blutzellen und anschließende Mikromanipulator-gesteuerte Isolierung (linkes Bild). Nach der Vereinzelung (mittleres Bild) kann die zelluläre mRNA, also der Informationsträger der abgelesenen Gene, gewonnen und vervielfältigt werden. Daraus lassen sich dann hoch- und niederregulierte Gene bestimmen. Rechts ist ein Ausschnitt aus einem molekularen Portrait einer Einzelzelle gezeigt. Rote Signale zeigen eine verstärkte Aktivierung eines Gens gegenüber einer Vergleichszelle an, grüne eine verminderte und gelbe Punkte eine ähnliche Aktivierung. Tausende von Datenpunkte liefern so Hinweise auf die Eigenschaften der Zelle.

EGO  
IOSEPHUS STEINER  
SVIZZENSIS E VICO ALPTHAL ORIUNDUS IBIQUE NATUS  
RERUM NATURALIUM DOCTOR  
PHARMACOPOLAE MUNERE IN MUNICIPIO BIEL PRO VIRILI PARTE  
AC FORTUNA FAVENTE PERFUNCTUS  
TRIBUS VIRIS PERITIS IN CONSILIUM DELECTIS AUCTORIBUS

**PROF. DR. EDUARDO MORENO**

QUI INDAGATOR SAGACISSIMUS AD REPERIENDAS RATIONES,  
QUAE CELLULARUM MULTIPLICATIONES TEMPERANT,  
ATQUE AD EARUM INQUISITIONEM MOLECULAREM QUAM DICUNT  
PERMULTA CONTULIT,

QUI EXPLICANDO RATIONES,  
QUIBUS SINGULAE CELLULAE CANCEROSAE SIC MULTIPLICANTUR,  
UT DENIQUE TUMORES EFFICIENT,  
NOVAS DE CANCRO ORIUNDO OPINIONES CONIECTIONESQUE  
IN MEDIUM PROTULIT,

QUI STUDIIS INGENIOSISSIME NECNON ACCURATISSIME PERACTIS  
VIAS CANDIDISSIMAS PATEFECIT,  
QUIBUS PERGENTES MEDICI  
RATIONES MEDENDI ADHUC IGNOTAS EXCOGITARE ATQUE EXCOLERE  
ET HOMINIBUS CANCRO AFFECTIS  
AUT LEVAMEN AUT SALUTEM FERRE POTERUNT,

PRAEMIUM SUPREMA VOLUNTATE MEA PROPOSITUM  
SEPTIMUM DECIMUM TRIBUI IUBEO

BERNAE DIE VII MENSIS OCTOBRIS ANNI MMXI

CONSILII PRAESES

### **Laudatio für Herrn Dr. Eduardo Moreno**

The Dr. Josef Steiner Foundation awards the Josef Steiner Cancer Research Prize to Prof. Dr. Eduardo Moreno in recognition of his seminal work on Discovery and molecular analysis of the mechanisms underlying the regulation of cell proliferation during development. The implication of this work in the understanding of the possible mechanisms leading from a single cancer cell to the tumor proliferation allowed him to propose innovative hypotheses that could be at the initiation of cancer. These researches are promised to a bright future and are expected to open new strategies for therapeutic approaches.

### **Curriculum Vitae Eduardo Moreno (\*1970)**



#### **Personal information**

Name: Eduardo Moreno  
Place and date of birth: Madrid, 14-06-1970  
Civil Status: Married to Christa Rhiner (Bern, Switzerland)  
Current Position: Group Leader, IZB. University of Bern

#### **Education**

##### **PhD**

June 1994-May 1999:  
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, Madrid:  
Ph.D. Biology Advisor: Ginés Morata  
*Thesis: Caudal is the Hox gene that specifies the most posterior Drosophila segment.*

#### **Postdoctoral experience**

June 1999-January 2001  
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, Madrid:  
Postdoctoral scientist in the group of Ginés Morata

January 2001- September 2004:  
University of Zurich, Switzerland:  
Postdoctoral scientist in the group of Konrad Basler

#### **Principal Investigator**

October 2004- December 2010:  
CNIO, Madrid:

#### **Group Leader**

January 2011- to date:  
IZB, University of Bern, Switzerland: Group Leader.

### Awards

- 1999: Innogenetics-SEBBM Young Scientists Prize  
Extraordinary Prize for best thesis Universidad Autónoma Madrid, 1999.
- 2002: Brupbacher Foundation Young Investigator Prize, Zurich, 2002.  
CBM-UAM PIMP prize, 2002.
- 2007: ERC Young Investigator Award.
- 2011: Josef Steiner Cancer Research Award.

### Patents

*Method for detecting and manipulating cell competition processes. Moreno et al. 2007.*

### Publications

18. Petrova E, Soldini D and Moreno E. The expression of SPARC in human tumors is consistent with its role during cell competition. *Communicative and Integrative Biology*. Volume 4, Issue 2 March/April 2011 (in press).
17. Casas-Tinto S, Torres M and Moreno E. The "Flower Code" and Cancer Development. *Clin Transl Oncol*. 2011 Jan;13(1):5-9.
16. Moreno E. The society of our "out of Africa" ancestors (I): The migrant warriors that colonized the world. *Communicative and Integrative Biology*. Volume 4, Issue 2 March/April 2011 (in press).
15. Portela M, Casas-Tinto S, Rhiner C, López-Gay JM, Domínguez O, Soldini D, Moreno E. Drosophila SPARC is a self-protective signal expressed by loser cells during cell competition. *DEV. CELL*. 2010. Vol. 19, Issue Issue 4, pp. 562-573.
14. Rhiner C, López-Gay JM, Soldini D, Casas-Tinto S, Martín FA, Lombardía L, Moreno E. Flower Forms an Extracellular Code that Reveals the Fitness of a Cell to its Neighbors in Drosophila. *DEV. CELL*. Vol. 18, Issue 6, 985-998, 2010.
13. Ziv O, Suissa Y, Neuman H, Dinur T, Geuking P, Rhiner C, Portela M, Lolo F, Moreno E<sup>\*</sup>, and Gerlitz O<sup>\*</sup>. dNAB co-regulator interacts with Brinker to eliminate cells with reduced Dpp signalling. *DEVELOPMENT*. 2009. 136: 1137-1145.
12. Rhiner C, Díaz B, Portela M, Poyatos JF, Fernández-Ruiz I, López-Gay JM, Gerlitz O, Moreno E. Persistent competition among stem cells and their daughters in the Drosophila ovary germline niche. *DEVELOPMENT*. 2009. 136: 995-1006
11. Rhiner C, Moreno E. Super competition as a possible mechanism to pioneer pre-cancerous fields. *CARCINOGENESIS*. 2009 Jan 6. 30(5): 723-728.
10. Gerlitz O, Wagner EF, Moreno E. When flies and mice develop cancer. *Meeting on development and cancer*. *EMBO Rep*. 2008 Aug;9(8):730-734.
9. Moreno E. Is cell competition relevant to cancer? *NAT REV CANCER*. FEB; 8(2):141-7, 2008.
8. Soldini D<sup>\*</sup>, Moreno E<sup>\*</sup>, Martin V, Gratwohl A, Marone C, Mazzucchelli L. BM-derived cells randomly contribute to neoplastic and non-neoplastic epithelial tissues at low rates. *BONE MARROW TRANSPLANT*. 2008 Dec;42(11):749-55.
7. Diaz B, Moreno E. The competitive nature of cells. *EXPERIMENTAL CELL RESEARCH*. 306 (2): 317-322 JUN 10, 2005.

6. Martin FA, Perez-Garijo A, Moreno E, Morata G. The brinker gradient controls wing growth in *Drosophila*. DEVELOPMENT 131 (20): 4921-4930 OCT, 2004.
5. Moreno E, Basler K. dMyc transforms cells into super-competitors. CELL 117 (1): 117-129 APR 2, 2004.
4. Moreno E, Yan MH, Basler K. Evolution of TNF signaling mechanisms: JNK-dependent apoptosis triggered by Eiger, the *Drosophila* homolog of the TNF superfamily. CURRENT BIOLOGY 12 (14): 1263-1268 JUL 23, 2002.
3. Moreno E, Basler K, Morata G. Cells compete for Decapentaplegic survival factor to prevent apoptosis in *Drosophila* wing development. NATURE 416 (6882): 755-759 APR 18, 2002.
2. Moreno E, Morata G. Caudal is the Hox gene that specifies the most posterior *Drosophila* segment. NATURE 400 (6747): 873-877 AUG 26, 1999.
1. Calleja M, Moreno E, Pelaz S, Morata G. Visualization of gene expression in living adult *Drosophila*. SCIENCE 274 (5285): 252-255 OCT 11, 1996.

### **Book Chapters**

Field Cancerization: Basic Science and Clinical Applications. Nova Publishers. Ed. Gabriel Dakubo. 2010. Chapter 1 - Expanding Supercompetitors as Mechanism of Field Cancerization. Eduardo Moreno, Christa Rhiner and Davide Soldini.

**The Flower wars.** Coexistence in crowded communities and with limited space is often not easy. Most of us live in big cities and know this by daily experience. Civic rules must be implemented in order to avoid extreme competitive conflicts and define appropriate social behaviors.

Recent genetic research has revealed that those social problems also occur among cells within the bodies of multicellular animals. In order for cells to form stable societies, they need to identify dangerous or suboptimal neighbors and eliminate them. This phenomenon has been termed "cell competition" and we study it in communities of stem cells and during development in *Drosophila*, mice and humans.

How groups of cells compare their relative fitness levels and decide which cell will remain in the tissue ("winner cell") and which cell will die ("loser cell") is becoming clear. And the good news is that tissues resemble a meritocracy for cells, where the best cells prevail.

To ensure that the best cells are selected within our bodies, nature has designed a social code which we have called "The Flower Code", based on a gene called "flower". Why did we call the gene "flower"?

The Flower Wars.

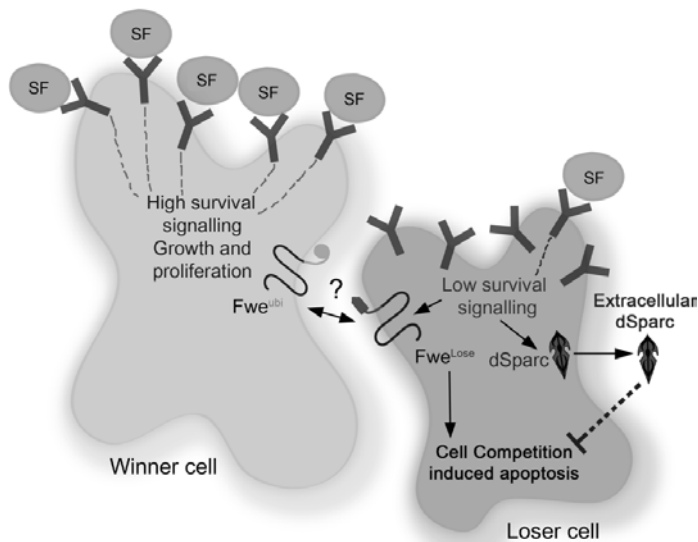
The Flower Wars (xochiyaoyotl) is the name given to the battles fought in Central America between the Aztecs and their neighbours, before the arrival of the Europeans. This was a peculiar type of ancient war where the Aztec warriors were trained to prefer capturing their enemies in battle rather than killing them. Therefore, losers were not killed immediately, but captured, then marked as "losers" with blue paint and eventually sacrificed later during an independent ritual.

Our results suggest that the gene we called “flower” works similarly during “cellular wars”. Flower is required for the selection of the best cells within a tissue or an organ, and therefore distinguishing loser cells from winner cells. As if they would be marked with different clothes, different forms of Flower tag cells as Losers (expressing the Lose forms) or winners (cells expressing the ubi form) but the eventual death of the loser cells depends on the context and a cell-cell comparison on the relative levels of Lose and/or ubi expressed by neighboring cells.

Due to this role, the gene was called flower after the "Flower War" between the Aztecs and their neighbors, because also there the defeated enemies were first identified as losers by painting their bodies and eventually killed (or saved) in an independent ritual.

As one would expect, many insults can affect negatively the fitness of a cell, modifying the normal proliferation, physiology or metabolic rate of a cell. The “Flower Code” acts as a unifying mechanism through which the weakest cells of a population are recognized and, eventually, substituted.

However, weak cells are not completely hopeless. We have also described that activation of another molecule called SPARC in loser cells protects cells against the attack of their stronger neighbors. This implies that, at this stage, the decision of whether the potential loser cell will finally be killed or not is still reversible. This intermediate state, where SPARC protects out-competed cells, may prevent the removal of valid cells that suffer only a temporary fitness deficit. However, if the differences persist or are too ample, loser cells are, nevertheless, eliminated.



“Supercompetitors” and cancer

The opposite of a suboptimal cell that proliferates slowly is a cell with higher proliferation rates, which is often one of the hallmarks of cancer cells. Cancer cells could therefore abuse the cell competition mechanisms and use them to expand. In particular, the “supercompetitor hypothesis” proposes that tumors outcompete and replace the surrounding tissue. Cancer cells could abuse the “flower code” for their own benefit during invasion of healthy organs. For example, as expected if competitive interactions occur between cancer and normal cells, SPARC is upregulated at the tumour-host boundaries in several types of human cancer. The tumor-host boundary of human tumors could be considered a cellular “fighting zone”.

All in all, consistent with its function as a social control that resolves conflicts among cells within cellular communities, imbalances in cell competition could have a role in the early stages of cancer formation, when cells start to overrun the social and developmental constraints imposed by the genome. The genetic study of cell competition will surely impact our understanding of cancer, regeneration, stem cell biology and aging.