

dkfz.

DEUTSCHES
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT



Forschen für ein Leben ohne Krebs

DZG

DEUTSCHE ZENTREN
DER GESUNDHEITSFORSCHUNG

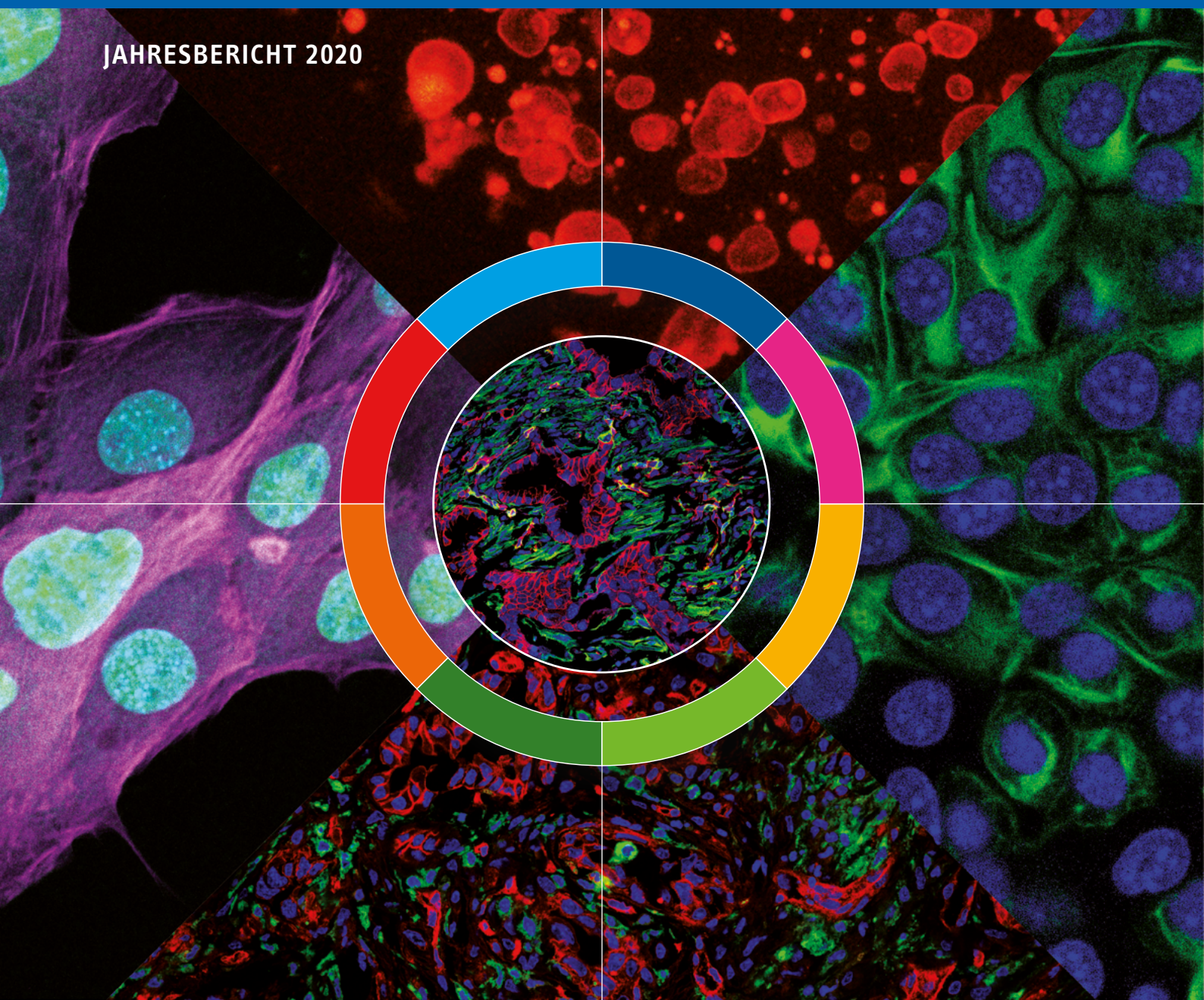


DKTK

Deutsches Konsortium für
Translationale Krebsforschung

Gemeinsam gegen Krebs – Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung

JAHRESBERICHT 2020



Titelbild:

Oben: Live-Darstellung von Darmkrebs-Organoiden, die mit einem rot-fluoreszierenden Reporter (tdTomato) markiert sind.

Rechts: Pankreas-Tumorzelllinie, die mit Hilfe der CRISPR/Cas9-Technologie endogen am Cdh1-Locus eines Zelladhäsionsmoleküls mit einem fluoreszierenden Reporter (mNeonGreen) markiert wurde, die Zellkerne sind blau gefärbt.

Unten/Mitte: Zellen eines Bauchspeicheldrüsentumors mit Col6a1 (Kollagen Typ VI-Gen)-positiven Fibroblasten in Grün (grün fluoreszierendes Protein, GFP) und Tumorzellläsionen in Rot (rot fluoreszierendes Protein dTomato), die Zellkerne sind blau gefärbt.

Links: Tumorzellen der Bauchspeicheldrüse, bei denen das Aktin im Zytoskelett magenta und die Zellkerne blau gefärbt sind.

(© Dieter Saur / TranslaTUM, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München)

Vorwort	5
Über das DKTK	6
Forschungsprogramme – Erfolge in 2020	10
Molekulare Mechanismen der Krebsentstehung	10
Molekulare Diagnostik, Früherkennung und Biomarker	12
Zielgerichtete Therapien	14
Krebsimmuntherapie	16
Strahlentherapie und Bildgebung	18
Forschungsinfrastrukturen	20
Klinische Kommunikationsplattform (CCP)	20
Forschungsplattform Krebsgenom und Krebsproteom	22
Klinische Studien	24
Nachwuchsförderung	27
Nationale und internationale Kooperationen	29
Das DKTK in der Öffentlichkeit	34
DKTK Höhepunkte des Jahres 2020	36
Wissenschaftliche Leistungen und Preise	40
Struktur und Gremien des DKTK	42
DKTK Standorte und assoziierte Partner	44
Finanzen und Personal	53
Abkürzungen	54
Impressum	55

Das **Deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung** ist ein nationaler Zusammenschluss onkologisch ausgewiesener Institutionen und Universitätskliniken, gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und den beteiligten Ländern.

Genderhinweis:

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern in dieser Publikation die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat nur redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

Vorwort



Mit der Gründung des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung – kurz: DKTK – durch Bund und Länder gelang vor fast 10 Jahren ein entscheidender Schritt, der Krebsforschung in Deutschland langfristig mehr Schlagkraft und Effektivität zu verleihen. Neben den gebündelten Expertisen und Forschungskapazitäten der acht Partnerstandorte mit renommierten Universitätskliniken und insgesamt mehr als 20 angesehenen Partnereinrichtungen bildet das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) mit seinem breit gefächerten und internationalen Portfolio sowie großen Forschungsinfrastrukturen das Kernzentrum dieses Krebsforschungsnetzwerkes.

Hinter dem Begriff „Krebs“ verbirgt sich kein einheitliches Krankheitsbild, sondern eine Vielzahl verschiedener Tumorarten, die wiederum mit großer biologischer Heterogenität auftreten und sich sehr unterschiedlich entwickeln können. Dabei spielen vor allem bestimmte Veränderungen im Erbgut von Krebszellen eine Rolle, hinzu kommen Stoffwechselfaktoren, das Immunsystem, das Alter sowie Umwelt- und Lebensstilfaktoren. Dadurch zeigt sich, um was für eine komplexe Erkrankung es sich bei Krebs handelt – und es werden Jahr für Jahr weitere Details entdeckt und erforscht.

Durch seinen interdisziplinären und standortübergreifenden Ansatz verfolgt das DKTK vor allem das Ziel, vielversprechende Entwicklungen aus der Grundlagenforschung systematisch in Richtung einer klinischen Anwendung weiter zu entwickeln oder ungelöste Fragen aus der Klinik gezielt im Labor aufzugreifen (Translation; reverse Translation). Auch im Jahr 2020 wurden dabei wegweisende Fortschritte zur Verbesserung der Prävention, der Diagnostik und der Anwendung neuer Therapieansätze erreicht. Daneben konnten gemeinsam nutzbare, standardisierte Forschungsplattformen im Bereich der Präzisionsonkologie erfolgreich weiterentwickelt werden. Die nachfolgenden Seiten geben Ihnen einen Einblick in unsere Arbeiten.

Insgesamt ist der Bereich Krebsforschung und -versorgung derzeit in Deutschland in einem Aufbruch zu neuen Horizonten begriffen. So wurde im Jahr 2019 die „Nationale Dekade gegen Krebs“ durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung ausgerufen, in der, auch unter maßgeblicher Beteiligung des DKTK, Strategien und Maßnahmen entwickelt werden, die zu einer besseren Versorgung von Krebspatienten führen. Darüber hinaus wurde im Jahr 2020 die Erweiterung des Nationalen Zentrums für Tumorerkrankungen (NCTs) um vier neue Standorte bekanntgegeben und der Ausbau der Präventionsforschung in Deutschland mit der Planung eines Nationalen Krebspräventionszentrums als strategische Partnerschaft zwischen DKFZ und Deutscher Krebshilfe in Heidelberg vorangetrieben. Daraus ergeben sich eine Vielzahl neue, vielversprechende Schnittstellen, an denen sich das DKTK beteiligen und so zum Erfolg dieser übergreifenden nationalen Initiative gegen Krebs beitragen wird.

Eine anregende Lektüre wünscht Ihnen

Prof. Dr. Michael Baumann

Sprecher des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung



(© AdobeStock / auremar)

Brückenschlag zwischen Grundlagen- und klinischer Krebsforschung

Über das DKTK

Trotz großer Fortschritte in der medizinischen Krebsforschung gibt es noch immer für viele Krebserkrankungen keine optimalen Behandlungen und Therapien. Die Grundlagenforschung hat in den vergangenen Jahrzehnten entscheidende neue Erkenntnisse über die Krankheit Krebs geliefert. Damit dieses Wissen auch in klinische Anwendungen übersetzt wird, müssen Ärzte, Wissenschaftler und Zulassungsbehörden eng zusammenarbeiten. Heute weiß man, dass der Begriff „Krebs“ für eine Vielzahl an unterschiedlichen Erkrankungen steht, die aber letztlich immer durch Veränderungen im Erbgut von Zellen hervorgerufen werden. Diese Veränderungen können praktisch alle Gewebezelltypen betreffen und, abhängig von einer Vielzahl weiterer Faktoren, wie immunologische-, Umwelt- und Lebensstilfaktoren, von Patient zu Patient zu ganz verschiedenen klinischen Erscheinungsformen führen. Um diese Verschiedenartigkeit von Krebs bewältigen und letztlich „personalisierte Krebstherapien“ entwickeln zu können, sind wissenschaftliche Untersuchungen an genau definierten Tumormaterialien und die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Grundlagenforschern und Medizinern unerlässlich.

Mit der Gründung des DKTK im Jahr 2012 wurde der Grundstein für ein nationales Krebsforschungsnetzwerk gelegt, um Spitzeneinrichtungen und Experten aus unterschiedlichen Disziplinen durch neue Strukturen langfristig zusammenzubrin-

gen, um die Lücke („translational gap“) zwischen der Grundlagenforschung und der klinischen Krebsforschung und Krebsvorsorge zu schließen. Ziel dieser sogenannten translationalen Forschung ist es, den Transfer von erfolgversprechenden Ergebnissen aus dem Labor in die klinische Anwendung entscheidend zu beschleunigen, um die Früherkennung, Diagnose und Therapie von Krebs zu verbessern und zu personalisieren.

Im DKTK arbeiten sieben universitäre Partnerstandorte mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg zusammen. Die Förderung erfolgt institutionell über das DKFZ mit einer 90-Prozent-Finanzierung durch den Bund und zu 10 Prozent durch die beteiligten Länder. So wird eine langfristige Perspektive für die länger währenden translationalen Forschungsvorhaben gesichert. Um die Zusammenarbeit mehrerer Standorte zu fördern, können sich Ärzte und Wissenschaftler des DKTK um Mittel aus dem sogenannten „Joint Funding-Programm“ bewerben.

Effektive Überführung der DKTK Forschung in innovative klinische Anwendungen

Die fünf etablierten DKTK Forschungsprogramme konzentrieren sich darauf, unterschiedliche Phasen des Translationsprozesses zu verzahnen. Dies reicht von der Entdeckung krebsrelevanter molekularer Veränderungen über die Entwicklung und Prüfung molekularer Biomarker für die Prävention und Diagnostik bis

hin zu frühen klinischen „Proof-of-Concept“-Studien und der Anwendung neuer diagnostischer und therapeutischer Ansätze im Patienten. Beobachtungen aus der klinischen Praxis, beispielsweise Therapieresistenz und das Wiederauftreten von Tumoren sowie Metastasierung werden im engen Austausch mit Klinikern in den experimentellen Bereich zurückgespielt (= reverse Translation) und intensiv untersucht. Im DKTK erforscht werden vor allem neuartige, auf molekularen Analysen basierende Behandlungsansätze wie der Einsatz zielgerichteter Therapeutika und Kombinationstherapien, Krebsimmuntherapien, hochpräzise Strahlentherapien bis hin zu personalisierten chirurgischen Verfahren. Dabei spielt die Harmonisierung von Prozessen und Abläufen an allen Standorten für die Effizienz dieser Forschung eine zentrale Rolle.

Eine wirkungsvoll vernetzte Forschung im DKTK wird in vielen Fällen erst durch eine Reihe neu geschaffener Infrastrukturen

und Plattformen ermöglicht. Durch die standortübergreifenden IT-Strukturen und Datenschutzkonzepte der Klinischen Kommunikationsplattform (Clinical Communication Platform, CCP) erhalten Wissenschaftler und Ärzte Zugang zu klinischen Daten und Biomaterialien unter Einhaltung höchster Datenschutzansprüche und können so beispielsweise neue Forschungsvorhaben planen und Prozesse für multizentrische klinische Studien standardisieren. Im Bereich Bildgebung wurde eine IT-Infrastruktur für multizentrische Kohortenanalyse mittels Algorithmen, die durch maschinelles Lernen trainiert werden, weiterentwickelt, sodass alle personenbezogenen und lokalen Bilddaten die klinische IT-Infrastruktur der einzelnen Standorte zu keinem Zeitpunkt verlassen. Weitere zentrale Infrastrukturen sind Anlagen für die Produktion von Immuntherapeutika, Hochdurchsatz-Technologien für das Genomscreening für die Entschlüsselung des kompletten individuellen Tumorerbguts und große Rechenkapazitäten für die Bioinformatik.

KREBSIMMUNTHERAPIE

Tumorimpfungen, Antikörper und im Labor aktivierte Immunzellen sind nur einige Ansätze, um die körpereigene Abwehr gegen Krebszellen zu mobilisieren. Diese und weitere werden intensiv in den Forschungslaboren und in klinischen Studien geprüft.



STRALENTHERAPIE UND BILDGEBUNG

Die Strahlentherapie so zu optimieren, dass sie auf die Bedürfnisse jedes einzelnen Patienten abgestimmt werden kann, ist ein Forschungsziel. Damit eng verknüpft ist die Weiterentwicklung bildgebender Techniken für die nicht invasive Diagnose und Früherkennung von Krebs.



MOLEKULARE MECHANISMEN DER KREBSENTSTEHUNG

Welche molekularen Schalter und genetischen Veränderungen lösen Krebs aus? Mit Hilfe modernster Analysemethoden untersuchen Wissenschaftler die molekularen Ursachen von Krebs und finden entscheidende Hinweise, die das Ansprechen auf eine Therapie und den Therapieverlauf beeinflussen.



MOLEKULARE DIAGNOSTIK, FRÜHERKENNUNG UND BIOMARKER

Mit Hilfe von Biomarkern wird es möglich, Krebs frühzeitig zu erkennen, Rückfälle vorherzusagen und die Erfolgsaussichten einer Behandlung genauer einzuschätzen. Dazu gehört auch die Weiterentwicklung von Früherkennungs- und Diagnosemethoden, wie z.B. Flüssigbiopsien, um Patienten eine zuverlässige Diagnose ohne Gewebeentnahme zu ermöglichen.



ZIELGERICHTETE THERAPIEN

Die Wissenschaftler des Programms identifizieren molekulare Schwachstellen, an denen Krebsmedikamente gezielt ansetzen können. Klinische Studien helfen anschließend dabei, diese Medikamente weiterzuentwickeln und sie in die Anwendung zu bringen.

Das DKTK fördert die Ausbildung von Nachwuchsforscherinnen und Nachwuchsforschern zu Experten für die klinisch orientierte Krebsforschung. In der DKTK „School of Oncology“ (SoO) lernen Nachwuchstalente, wissenschaftliche Aufgaben und klinische Anforderungen miteinander zu verknüpfen. Um die Sichtbarkeit und Vernetzung der SoO-Fellows zu fördern, haben die rund 125 Nachwuchswissenschaftler seit 2020 die Möglichkeit auf der DKTK Website ihr Profil zu veröffentlichen.

An den DKTK Standorten wurden insgesamt dreizehn gemeinsam mit dem DKFZ berufene DKTK Professuren und eine klinische Kooperationseinheit etabliert. Darüber hinaus existierten im Jahr 2020 sechs Nachwuchs- bzw. Juniorgruppen. Am Standort Frankfurt/Mainz trat Prof. Florian Buettner im Oktober 2020 die Professur für Bioinformatik in der Onkologie an. Weitere neue strategische Berufungen erfolgten durch die Universitätsklinika im Bereich der translationalen Onkologie. So schafft das DKTK attraktive Karriereperspektiven in der translationalen medizinischen Forschung für Experten mit klinischer Erfahrung und stärkt die Brücke zwischen Grundlagen und klinischer Forschung.



DKTK Standort Frankfurt/Mainz: Prof. Florian Buettner trat am 1. Oktober 2020 die DKTK Professur Bioinformatik in der Onkologie an der Goethe-Universität in Frankfurt an. (© wirDesign communication AG)

Wo stehen wir? Highlights im Jahr 2020

Anfang 2019 wurde die „Nationale Dekade gegen Krebs“ ausgerufen, in deren Rahmen unter anderem die Ausweitung der Nationalen Centren für Tumorforschung beschlossen wurde. Auf Basis eines kompetitiven Bewerbungsverfahrens im September 2020 konnten sich NCT Berlin, NCT WEST (Köln/Essen), NCT SüdWest (Tübingen/Stuttgart-Ulm) und NCT WERA (Würzburg mit Erlangen, Regensburg und Augsburg) als neue Standorte durchsetzen. Insgesamt ergeben sich mit den neugegründeten NCT-Standorten wichtige neue Kooperationsmöglichkeiten für das DKTK.

Anlässlich der deutschen EU-Ratspräsidentschaft von Juli bis Dezember 2020 veranstaltete das DKFZ mit dem Bundesgesundheitsministerium am 3. September ein Expertentreffen, um sich über Möglichkeiten einer verbesserten Versorgung von Krebspatienten europaweit auszutauschen.

Zahlreiche innovative Ansätze für die Behandlung von Krebs konnten 2020 in standortübergreifenden klinischen Studien



DKFZ Wissenschaftler haben mit der Joint Imaging Platform (JIP) eine flexible, dezentrale Analyse-Plattform für medizinische Bilddaten für eine effiziente vernetzte Forschung im DKTK entwickelt. (© Tobias Schwerdt / DKFZ)

weiterentwickelt werden. Sieben neue studienbegleitende Forschungsprojekte und eine Strategische Initiative zu COVID-19 sind 2020 mit einer Joint Funding-Programmförderung gestartet. Im Rahmen der siebten Ausschreibung des DKTK Joint Funding-Programms wurden drei Projekte ausgewählt, die ab 2021 für bis zu drei Jahre lang gefördert werden.

Im Jahr 2020 entstanden im Rahmen des DKTK knapp 1.200 wissenschaftliche Publikationen. Die folgenden Kapitel geben einen Einblick zu neuen Erkenntnissen und Forschungshighlights im DKTK für die Früherkennung, Diagnose und Therapie von Krebs. Beispielsweise wurde die Etablierung der RNA-Sequenzierung als Routinediagnostik für alle Patienten mit Akuter Lymphoblastischen Leukämie (ALL) und die systematische Charakterisierung neuer therapeutischer Angriffspunkte bei ALL vorangetrieben. Das mittlerweile erfolgreich abgeschlossene DKTK Forschungsprojekt „Therapeutisches Targeting von MYC“ konnte eine Pipeline für die präklinische Testung von MYC-Inhibitoren etablieren und damit die Lücke zwischen der Identifikation neuer Zielstrukturen und der Konzeption klinischer Studien schließen. Des Weiteren ist es gelungen, durch die Zusammenarbeit aller DKTK Partnerstandorte ein einzigartiges, international sichtbares Netzwerk zur Evaluierung spezifischer Biomarker des Strahlenansprechens in translationalen klinischen Studien zu etablieren.

Mit HARPOON (HARmonization of Reporting in PrecisiOn Oncology) fand im Juli 2020 unter Federführung des DKTK der erste Workshop zur Harmonisierung molekularer Tumorboards statt. Daran teilgenommen haben 20 nationale Krebszentren, darunter alle Standorte des DKTK, zahlreiche Comprehensive Cancer Centers sowie außeruniversitäre Einrichtungen, um sich zur klinischen Bewertung der molekularen Profile von Krebserkrankungen auszutauschen. Ziel des Workshops war es, zudem eine Plattform für die bessere Vernetzung der molekularen Tumorboards in Deutschland zu bieten und damit die Standardisierung der Bewertung und Darstellung relevanter Befunde zu fördern. Eine Fortsetzung ist 2021 geplant.

Die Leistungen des DKTK spiegeln sich in renommierten Preisen für DKTK Wissenschaftler wider. So waren zum Beispiel

auch in diesem Jahr DTKK Wissenschaftler unter den Preisträgern des Deutschen Krebspreises und des Gottfried Wilhelm Leibniz-Preises. Auch die Industrie zeigte Interesse: In einem geförderten Projekt geht es um die Validierung neuer möglicher Angriffsziele (sogenannte „Targets“) bei Hirntumoren. In einer anderen Industriekooperation wird ein im Rahmen vom DTKK entwickelter bispezifischer Antikörper zur Behandlung von Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie gefördert.

Aus dem internationalen Expertenkreis konnten mit Prof. Amato Giaccia (Oxford/UK) und Prof. Holger Moch (Zürich/Schweiz) 2020 zwei neue Mitglieder für den Wissenschaftlichen Beirat des DTKK gewonnen werden.



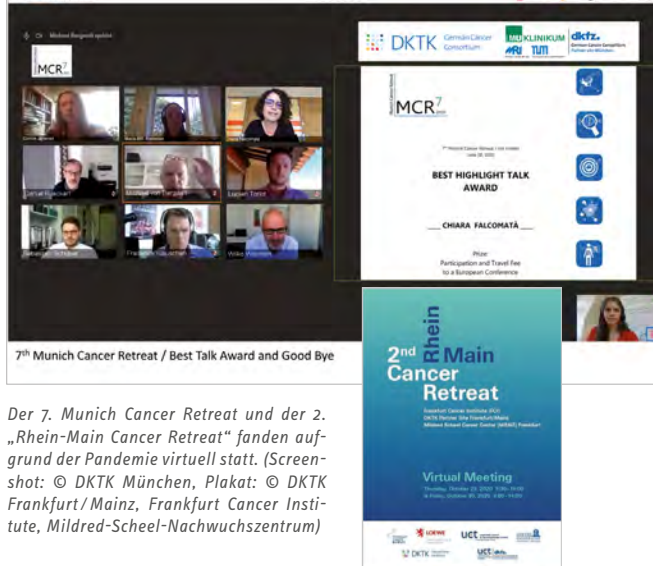
Konferenz „Improving Cancer Care in Europe“ v.l.n.r.: Ursula Weyrich, Kaufmännischer Vorstand des DKFZ, Thomas Rachel, Parl. Staatssekretär im Bundesministerium für Bildung und Forschung, Dr. Antonio Lacerda Sales, Staatssekretär im portugiesischen Gesundheitsministerium, Prof. Dr. Michael Baumann, Vorstandsvorsitzender des DKFZ und Sprecher des DTKK, Dr. Thomas Gebhart, Parl. Staatssekretär im Bundesgesundheitsministerium (© Anspach / DKFZ)



Theresa Suckert, Fellow des DTKK Nachwuchsförderprogramms „School of Oncology“, gewann mit der Abbildung „Poppy field“ den „Trends in Microscopy“ (TiM)-Foto-Wettbewerb 2020: Zu sehen ist eine Immunfluoreszenzfärbung von Neuronen im Mausgehirn (rot: Zellkern, grün: Zytoskelett) zur Untersuchung von strahleninduzierten Nebenwirkungen, die in Kooperation mit der CMCB Lichtmikroskopie Facility entstanden ist. (© Theresa Suckert / OncoRay, DTKK Dresden)

Forschung, Austausch und Initiativen während des COVID-19-Lockdowns

Die Mitarbeiter aller DTKK Standorte konnten sich trotz andauernder und zeitweise starker Beschränkungen im Zuge der Pandemie der jeweiligen Situation vor Ort anpassen und ihre Aktivitäten erfolgreich fortsetzen. Der wissenschaftliche Austausch innerhalb und zwischen den Standorten fand wei-



Der 7. Munich Cancer Retreat und der 2. „Rhein-Main Cancer Retreat“ fanden aufgrund der Pandemie virtuell statt. (Screenshot: © DTKK München, Plakat: © DTKK Frankfurt/Mainz, Frankfurt Cancer Institute, Mildred-Scheel-Nachwuchszentrum)

testgehend virtuell statt, beispielsweise der „7. Munich Cancer Retreat“ am 30. Juni, der Wissenschaftliche DTKK Retreat am 5. Oktober oder der „2. Rhein-Main Cancer Retreat“ am 29. und 30. Oktober 2020. Auch in der DTKK „School of Oncology“ fanden die Veranstaltungen für Nachwuchsforscher online statt. Unter der Schirmherrschaft von Cancer Core Europe fand am 13. Oktober 2020 eine Keynote-Session mit vier international ausgewiesenen Krebsforschern statt. Zudem wurde im Dezember 2020 für die DTKK Nachwuchswissenschaftler ein mehrtägiger Workshop zum Thema „How to start my own lab“ durchgeführt.

Bereits im Frühjahr 2020 wurde eine standortübergreifende Arbeitsgruppe zur DTKK-weiten COVID-19-Forschung etabliert mit dem Ziel, Aktivitäten der Partnerstandorte zusammenzuführen und gemeinsame Projekte zu initiieren. Im September startete daraufhin unter Beteiligung von vier DTKK Standorten die Strategische Initiative „Immunreaktionen auf SARS-CoV-2 in Tumorpatienten – Auswirkungen auf den klinischen Verlauf der Infektion sowie der Krebserkrankung“. Mit den Untersuchungen sollen neue Erkenntnisse über das klinische Management von Krebskranken und begleitender COVID-19-Infektion gewonnen werden.

Auch an den einzelnen Standorten wurden Forschungsprojekte zu SARS-CoV-2 weiter vorangetrieben: Forschenden der Universität Tübingen ist es beispielsweise gelungen, Zielstrukturen für eine T-Zellantwort gegen das Virus zu identifizieren. Darauf basierend soll die Entwicklung einer klinischen Studie, die einen Impfstoff gegen SARS-CoV-2 untersucht, folgen.

Im August startete unter dem Dach des Netzwerks Universitätsmedizin (NUM) die „RACoon“ (Radiological COoperative Network zur COVID-19 Pandemie)“-Initiative, an der sich 34 deutsche Universitätsklinika beteiligen. Ziel ist die strukturierte Erfassung radiologischer Daten von COVID-19-Fällen sowohl als Lageeinschätzung und Frühwarnsystem als auch zur Weiterentwicklung Künstlicher Intelligenz und Automatisierung in der Röntgendiagnostik. Grundlage hierfür bildet die Technologie der DKFZ / DTKK Joint Imaging Plattform (JIP), welche bereits in der Radioonkologie große (Bild-)Datenmengen analysiert.



(© AdobeStock / AlexPhototest)

Molekulare Mechanismen der Krebsentstehung

Je besser die äußerst komplexen molekularen Grundlagen von Krebs verstanden werden, desto größer sind die Chancen, daraus neue diagnostische Verfahren und Therapien entwickeln zu können. Dabei sind die Mechanismen der Entwicklung und Ausbreitung von Krebserkrankungen, aber auch des Therapieansprechens und der Resistenzbildung von besonderer Relevanz.

Im DKTK Programm Molekulare Mechanismen der Krebsentstehung untersuchen Forscher die unterschiedlichen Ebenen der zellulären Kommunikation und Regulation bei Krebs. Dazu gehört die Signalverarbeitung innerhalb der Krebszelle, die Kommunikation von Krebszellen miteinander und mit benachbarten gesunden Zellen im Tumorgewebe, die Rolle von Krebsstammzellen und die sogenannten epigenetischen Mechanismen. Diese sind an der Regulation von Genen und zellulären Prozessen in Tumoren beteiligt, ohne dass das Erbgut (z. B. durch Mutationen) verändert wird. Hauptzielsetzung des Programms ist es, mechanistische Hypothesen der Krebsbiologie zu generieren und zu überprüfen. Damit werden die Achillesfersen der verschiedenen Krebserkrankungen aufgespürt, anhand derer sich besonders vielversprechende diagnostische und therapeutische Ansätze in enger Zusammenarbeit mit den weiteren DKTK Programmen weiterentwickeln lassen.

Programmkoordinatoren

Prof. Dr. Sven Diederichs (Standort Freiburg)
 Prof. Dr. Florian Greten (Standort Frankfurt / Mainz)
 Prof. Dr. Christoph Peters (Standort Freiburg)
 Prof. Dr. Christoph Plass (Kernzentrum Heidelberg)
 Prof. Dr. Andreas Trumpp (Kernzentrum Heidelberg)

Entwicklungen 2020

- Untersuchungen der Akuten Myeloischen Leukämie (AML): (i) Untersuchung therapeutischer Effekte beim Einsatz von Agenzien, die die Methylierung der Erbsubstanz verändern, zeigen eine deutliche Verbesserung des Therapieerfolgs (DECIDER- und TRANSATRA-Studien); (ii) Untersuchung von Einzelzellklonen der AML aus PDX-Tiermodellen erlauben Vorhersagen zum klinischen Verlauf von AML-Patienten in klinischen Studien. Das Ausschalten des Gens BCAT1, das in Stammzellen der AML krankhaft verstärkt auftritt, führt zu einer verringerten Wachstumsaktivität der Tumorzellen.
- Untersuchungen des bi-direktionalen Signalaustausches zwischen Tumor- und Stromazellen im Pankreas-Karzinom zeigen, dass umgebende Stromazellen über die Aktivierung des Interferon-Pathways reprogrammiert werden, was mit einer Verschlechterung des klinischen Verlaufs verbunden ist.

- Untersuchung von Suppressorgen, die die Entstehung von Darmtumoren verhindern, mittels der CRISPR-Cas9-Methode in Organoiden, Minitumor-Modellen.
- Entdeckung und Untersuchung einer neuen Mutationsklasse in Tumoren des Darms und der Bauchspeicheldrüse, den sog. nonstop extension-Mutationen in Tumorsuppressorgen.

Ziele 2021

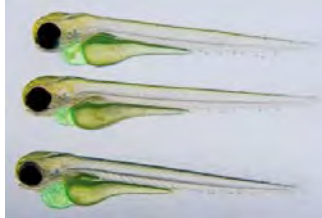
- Charakterisierung der wesentlichen molekularen Prozesse, die für das Überleben und die Proliferation von im Blut zirkulierenden Tumorzellen wichtig und für die Entstehung von Metastasen verantwortlich sind.
- Untersuchungen zur Anwendbarkeit der neuartigen „nonstop extension“-Mutationen für die Stratifikation von Tumoren im Rahmen lokaler Molekularer Tumor Boards.
- Studienbegleitendes Forschungsmodul mit molekularen Analysen von Tumorzellen vor und während der AML-Therapie im Rahmen der TRANSATRA-Studie.
- Etablierung einer Plattform für Tumormodelle akuter Leukämien (PDX Modelle). Weitergehende Analysen vor allem zur AML.

Forschungshighlight 2020

Translationale Therapieansätze für Leukämie

Die Akute Lymphoblastische Leukämie (ALL) ist die häufigste Krebserkrankung im Kindesalter. Sie kommt in fortgeschrittenem Alter auch bei Erwachsenen häufiger vor. Insbesondere dann und bei Erkrankungsrückfällen sind die Behandlungsergebnisse trotz intensivster multimodaler Therapien keineswegs zufriedenstellend, sodass dringend zielgerichtete und besser verträgliche Therapieansätze benötigt werden.

Wichtig für so eine zielgerichtete Behandlung ist die Kenntnis der Entstehungsmechanismen, die individuell jedoch sehr verschieden sein können. Hier helfen Analysen auf Genom-Ebene wie die RNA-Sequenzierung (RNA-Seq). „Mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung der Genexpression von Leukämieproben konnten wir insgesamt 15 molekulare Subtypen der B-Vorläufer ALL – das heißt, die Erkrankung geht von den Vorläuferzellen der B-Lymphozyten aus – mit ihren jeweiligen genomischen Krankheitstreibern umfassend charakterisieren“, erläutert Prof. Claudia Baldus, zu Projektbeginn DKTK Wissenschaftlerin am Partnerstandort Berlin, nun Direktorin der Klinik für Innere Medizin II am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein. „Dabei ist es uns gelungen, mit PAX5-plus ALL erstmals eine neue



Anwachsen von grün fluoreszierenden Leukämiezellen in Zebrafisch-Embryonen
(© unpublizierte Daten; Gauert A et al.)

Subgruppe zu beschreiben, die sich durch eine eher günstige Prognose auszeichnet.“ (1) Die mittlerweile über 600 analysierten Proben dienen nun als Referenz für die Etablierung der RNA-Seq als Routinediagnostik für alle Patienten mit ALL und altersübergreifende Analysen mit Kollegen der pädiatrischen ALL-Studiengruppen.

Für eine systematische Charakterisierung neuer therapeutischer Angriffspunkte wurden ALL-Zelllinien, patientenabgeleitete Zellkulturen sowie in vivo expandierte Leukämieproben mittels einer Kandidaten-Bibliothek von molekularen Inhibitoren charakterisiert (siehe Abbildung). „Die pharmako-genomische Heterogenität erwies sich zwar zunächst als Herausforderung, wir konnten dann jedoch interessante Ansätze für subgruppenübergreifende Therapien identifizieren“, berichtet Baldus. Beispiele hierfür sind der Nachweis eines intrinsischen Zelltod-Resistenz-Mechanismus gegenüber dem klinisch verfügbaren BCL-2-Inhibitor Venetoclax und dass die Kombination mit dem CK2-Inhibitor Silmitasterib diesen Mechanismus unterbricht und so zu einem synergistischen Behandlungseffekt führt (2). Die Wirksamkeit dieses Ansatzes konnte zudem bereits an Patientenproben von ALL-Rezidiven bestätigt werden.

Um sich der klinischen Behandlungssituation anzunähern, wurden Zebrafischmodelle und insgesamt 53 Mausmodelle erfolgreich etabliert, die jeweils eine individuelle humane ALL-Erkrankung repräsentieren. „Im Zebrafischmodell konnten wir die synergistische Wirksamkeit von Venetoclax und Silmitasterib ebenfalls nachweisen“, so Baldus und ergänzt: „Unsere Erkenntnisse fließen nun unmittelbar in die Planung der klinischen Phase-I-Studie BliVen zur Behandlung der rezidierten ALL sowie den internationalen Hem-Smart Trial ein. Darüber hinaus freut es uns, dass wir in dem einmaligen standortübergreifenden und transdisziplinären Kontext des DKTK eine fruchtbare kollaborative Infrastruktur etablieren konnten.“ Diese erleichtert es auch in Zukunft, pharmako-genomische Therapieansätze zu verfolgen, um in der Behandlung zielgerichtet auf die individuelle Krankheitsbiologie einzugehen.

Weitere Informationen:

- (1) Bastian L, Schroeder MP, Eckert C, et al. PAX5 biallelic genomic alterations define a novel subgroup of B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2019;33(8):1895-1909.
- (2) Lázaro-Navarro J, et al. Casein Kinase II Inhibition Sensitizes Acute Lymphoblastic Leukemia Cells to Venetoclax Via MCL1 Degradation. Manuscript in revision.
- (3) Gauert A, Olk N, Pimentel-Gutiérrez H, et al. Fast, In Vivo Model for Drug-Response Prediction in Patients with B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancers (Basel)*. 2020;12(7):1883.



(© AdobeStock / shevchukandrey)

Molekulare Diagnostik, Früherkennung und Biomarker

Krebs ist nicht gleich Krebs, selbst wenn er bei zwei Patienten an der gleichen Lokalisation auftritt. Mikroskopisch nicht sichtbare Unterschiede in der molekularen Ausstattung eines Tumors können dazu führen, dass der eine Tumor hoch aggressiv wächst, während ein anderer nur langsam über Jahre hinweg fortschreitet.

Das DKTK Programm Molekulare Diagnostik, Früherkennung und Biomarker widmet sich der Entdeckung molekularer Profile von Tumoren und deren Anwendung für die Krebsdiagnose, Krebsprognose und Krebsprävention. Dazu entwickeln die DKTK Wissenschaftler neue Technologien, die in der Forschung und Klinik zur Anwendung gebracht werden. Ein Fokus liegt dabei auf der Analyse von Flüssigbiopsien („Liquid Biopsy“), um Tumorzellen und molekulare Tumorprofile in leicht zugänglichen Körperflüssigkeiten aufzuspüren. Auch Fehler in der Genregulation und Veränderungen im Proteinprofil werden untersucht. Ziel ist es, verlässliche Biomarker zu entwickeln, mit denen der Krankheitsverlauf und das Ansprechen auf eine geplante Therapie für jeden Patienten individuell und möglichst präzise vorhergesagt werden kann. Bei der Krebsprävention liegt der derzeitige Schwerpunkt auf der Weiterentwicklung von Screening-Methoden zur Früherkennung von Darmkrebs.

Programmkoordinatoren

Prof. Dr. Hermann Brenner (Kernzentrum Heidelberg)
 Prof. Dr. Peter Lichter (Kernzentrum Heidelberg)
 Prof. Dr. Guido Reifenberger (Standort Essen / Düsseldorf)
 Prof. Dr. Wilko Weichert (Standort München)

Entwicklungen 2020

- Erstellung einer Methode zur Risikobewertung für die Entstehung von Darmkrebs auf Basis einer Screening-Studie durch die Analyse genetischer Faktoren der Teilnehmer.
- Etablierung innovativer Methoden zur Proteomanalyse in Geweben und Flüssigmaterialien („liquid biopsies“).
- Einsatz von proteogenomischen Methoden zur verbesserten Subklassifikation von Hirntumoren.
- Etablierung einer Analyseplattform von nicht-kodierenden RNAs zur Identifikation prädiktiver und diagnostischer Biomarker in kindlichen Hirntumoren.

Ziele 2021

- Nutzung der CCP-IT-Plattform und „Tools“ der Medizininformatik-Initiative (MII) zur Harmonisierung der IT-Infrastrukturen in bereits bestehenden Molekularen Tumor Boards (MTB) hinsichtlich der Etablierung einer deutschlandweiten MTB-Allianz.
- Durchführung einer multizentrischen „Flüssigbiopsie“-Studie an Blutproben von Patienten aus dem MASTER-Programm; Etablierung diagnostischer Verfahren zum Nachweis von Biomarkern aus zellfreier Tumor-DNA.
- Evaluierung neuer Methoden zur Stratifizierung von Individuen, die von einem Lungenkarzinom-Screening profitieren würden.
- Etablierung präklinischer Modelle für die CAR-T-Zell Therapie von Gliomen und Hirnmetastasen.

Forschungshighlight 2020

Viren als Verursacher von Krebs

Über 15 Prozent aller Krebserkrankungen werden nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) direkt oder indirekt durch infektiöse Erreger – darunter Viren, Bakterien und Würmer – verursacht. Die internationale Krebsforschungsagentur IARC in Lyon schätzt, dass etwa eine von zehn Krebserkrankungen auf das Konto von Viren geht. 640.000 Krebsfälle jährlich werden weltweit allein durch humane Papillomviren (HPV) verursacht.

Um genauer zu untersuchen, welche Viren bei welcher Krebsart eine Rolle spielen, initiierte ein internationales Team von Genomforschern, unter der Federführung von Prof. Peter Lichter und Dr. Marc Zapatka vom DKFZ in Heidelberg, eine großangelegte Studie. Dabei wollten die Forscher auch nach Viren fahnden, die bislang noch nicht mit der Krebsentstehung in Verbindung gebracht wurden – oder sogar noch völlig unbekannt waren. „Die Frage, welche Viren mit Krebs in Verbindung stehen, ist für die Medizin hoch relevant“, erklärt Zapatka, der maßgeblich zu der Arbeit beigetragen hat. „Denn bei manchen virusbedingten Krebsarten ist eine echte Prävention möglich: Ist ein krebserregendes Virus identifiziert, so besteht die Chance, mit einer Impfung der Infektion vorzubeugen und damit die Entstehung von Krebs zu verhindern.“



Sequenzierung von Tumorgenomen im DKFZ (© Tobias Schwerdt / DKFZ)

Das Team suchte in einer Kohorte von 2.658 Tumoren nach dem Erbgut von Viren und fand Spuren von 23 verschiedenen Virusarten. Darunter war auch das Epstein-Barr-Virus (EBV), das als Verursacher zahlreicher Krebsarten, insbesondere von Lymphomen sowie Krebserkrankungen des Magens und des Nasen-Rachenraums, bekannt ist. Hepatitis-B-Virus-DNA wurde bei 62 der insgesamt 330 Fälle von Leberkrebs gefunden. Humane Papillomviren mit HPV 16 als häufigstem Vertreter fanden die Forscher erwartungsgemäß bei Gebärmutterhalskrebs (bei 19 von 20 untersuchten Krebsfällen) und Hals/Rachen-Tumoren (bei 18 von 57 Fällen).

Dieser riesige genomische Datensatz mit 38 unterschiedlichen Krebsarten wurde im Rahmen der „Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes“ (PCAWG)-Studie zusammengestellt. Die Genomdaten waren ursprünglich im Internationalen Krebsgenomkonsortium (ICGC) generiert worden. In diesem Datensatz sind ebenfalls Genomdaten von kindlichen Tumoren enthalten, die im Rahmen des DTKF Forschungsprogramms „Molekulare Diagnostik, Früherkennung und Biomarker“ und des DTKF Joint Funding-Projekts „Pediatric Malignancies“ sequenziert wurden. Die über 1.300 Forschenden im PCAWG-Konsortium wollen gemeinsam klären, welche Genmutationen bzw. Muster an Erbgutveränderungen über mehrere Tumorarten hinweg eine Rolle spielen. Für diese Meta-Analyse unterzogen sie die Sequenzdaten von mehr als 2.600 Tumorgenomen von 38 verschiedenen Krebsarten einer umfassenden bioinformatischen Untersuchung.

„Bei der Analyse der vollständigen chromosomalen DNA der Krebszellen haben wir in deutlich mehr Tumoren Spuren von Viren entdeckt als bei früheren Untersuchungen, die nur auf der Analyse der RNA beruhten. Trotzdem konnten wir für die häufig geäußerte Vermutung, dass weitere, bislang unbekannte Viren mit Krebs assoziiert sind, keine Belege finden. Allerdings muss man einschränken, dass in dieser Studie aufgrund der verwendeten Methoden mögliche extra-chromosomale (episomale) Sequenzen viralen Ursprungs nicht umfassend berücksichtigt wurden“, fasst Studienleiter Lichter zusammen. „In vielen Fällen sehen wir jetzt allerdings klarer, auf welche Weise die Erreger Zellen bösartig entarten lassen.“

Weitere Informationen

Zapatka M, Borožan I, Brewer DS, et al. The landscape of viral associations in human cancers. *Nat Genet.* 2020;52(3):320-330.



(© Charité)

Zielgerichtete Therapien

Krebs unterscheidet sich von gesunden Geweben auch durch die veränderten molekularen Signalwege. Im DTKK Programm Zielgerichtete Therapien werden molekulare Pfade und Zielmoleküle untersucht, an denen Krebsmedikamente ansetzen können. Ziel ist es anschließend, diese neuen Medikamente und Therapieansätze so rasch wie möglich in klinischen Studien zu prüfen und in die klinische Anwendung zu bringen. Das Programm arbeitet dabei eng mit den Programmen „Molekulare Mechanismen der Krebsentstehung“ und „Molekulare Diagnostik, Früherkennung und Biomarker“ zusammen und ist eng mit der Medizinischen Onkologie an Universitätskliniken verzahnt. Durch die „reverse Translation“, also der Rückführung von klinischen Ergebnissen zurück ins Labor, werden therapeutische Strategien laufend optimiert und angepasst. Die erneute Prüfung und Weiterentwicklung im Labor ist beispielsweise wichtig, um zu untersuchen, warum ein Medikament nur bei einem Teil der Patienten anschlägt. Durch den Einsatz patientenspezifischer Zellkultur- und Tiermodelle liefert das Programm zudem die für eine Zulassung einer klinischen Studie erforderlichen umfangreichen Datenpakete, um neue molekulare Therapieansätze, bevorzugt auch die wissensbasierte Kombination mehrerer Wirkstoffe, in Patienten prüfen zu können. Zum Einsatz kommen dabei auch klinische Studien mit neuartigem optimiertem Studiendesign, um die wirksamsten Therapien schneller zu identifizieren. Dieser „Translationskreislauf“ im DTKK ermöglicht einen konstanten Lernprozess, sodass neue

Ansätze kontinuierlich sowohl durch präklinische Ergebnisse aus dem Labor als auch klinische Befunde optimiert werden.

Programmkoordinatoren

Prof. Dr. Stefan Pfister (Kernzentrum Heidelberg)

Prof. Dr. Jens Siveke (Standort Essen / Düsseldorf)

Prof. Dr. Karsten Spiekermann (Standort München)

Entwicklungen 2020

- Ausweitung der INFORM-Registerstudie: 25 kollaborative Projekte wurden, zum Teil mit Partnern aus dem europäischen Ausland, initiiert, u.a. zum kolorektalen Karzinom, Klarzell-Sarkom, Ewing-Sarkom.
- Wichtige Studie zu Gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) zur Verwendung neuentwickelter Inhibitoren gegen die Rezeptortyrosinkinase KIT und den Thrombozyten-abgeleiteten Wachstumsfaktor A (PDGFRA).
- Durchführung des ersten HARPOON -Workshops zur Standardisierung molekularer Tumor-Boards (HArmonization of Reporting in PrecisiOn Oncology) mit über 130 Akteuren aus 20 nationalen Krebszentren.
- Etablierung einer DTKK Plattform zur Herstellung präklinischer Tumormodelle mittels „genome editing“.

Ziele 2021

- Realisierung eines regulären HARPOON-Formats (HARmonization of Reporting in PrecisiOn Oncology) vor dem Hintergrund der sich dynamisch entwickelnden Molekularen Tumor Boards.
- Molekulare Analysen in Organoidmodellen zur Untersuchung molekularer Resistenzmechanismen.
- Funktionelle Validierung genomischer Veränderungen in Tumoren durch reverse Translation.
- Prospektive Validierung standardisierter Hochdurchsatz-Screening-Plattformen zur Erstellung von Sensitivitäts- und Resistenzprofilen nativer Bioproben pädiatrischer Tumoren.

Forschungshighlight 2020

Pipeline für die präklinische Testung von MYC-Inhibitoren

Onkogene Aktivierung der MYC-Transkriptionsfaktoren zählt zu den häufigsten genetischen Ereignissen bei Krebserkrankungen. In 30 Jahren Forschung ist es jedoch bislang noch nicht gelungen, MYC-Proteine direkt mit spezifischen Wirkstoffen anzugreifen, da ihre Struktur sie gleichsam unangreifbar macht. Eine vielversprechende Strategie, die direkte Hemmung von MYC zu umgehen, bieten Wirkstoffe, die sich stattdessen gegen die Interaktionspartner von MYC-Proteinen richten. Das mittlerweile erfolgreich abgeschlossene DKTK Forschungsprojekt „Therapeutisches Targeting von MYC“ hatte daher zum Ziel, eine Pipeline für die effektive präklinische MYC-Wirkstofftestung sowie die Entwicklung neuer indirekter MYC-Inhibitoren und Kombinationstherapien zu etablieren, welche die Lücke zwischen der Identifikation neuer Zielstrukturen und der Konzeption klinischer Studien schließt.

„Wir konnten zeigen, dass epigenetische Proteine wie Histondeacetylasen, sogenannte HDACs, und BET-Proteine sowie Aurorakinase A, kurz AURKA, zu den vielversprechendsten Zielstrukturen der MYC-Inhibition zählen“, fasst Prof. Angelika Eggert, DKTK Partnerstandort Berlin, und Koordinatorin des Forschungsprojektes zusammen. Projektpartner am DKFZ Heidelberg konnten zeigen, dass Kombinationen des HDAC-Inhibitors Entinostat mit anderen molekular gezielten Substanzen wie PLK-, PARP- oder BET-Inhibitoren einen hochsynergistischen Effekt gegenüber MYC-getriebenen Krebsarten aufweisen. Basierend auf den Ergebnissen der Wirkstofftestung konnten die DKTK Standorte Essen/Düsseldorf und Frankfurt/Mainz einen dualen BET/HDAC-Inhibitor, TW9, entwickeln, der insbesondere gegenüber MYC-getriebenen Bauchspeicheldrüsenkrebs-Zellen eine sehr hohe Effektivität aufwies. In Berlin wurde ein dualer BET/PLK1-Inhibitor, UMB103, als besonders wirksam gegenüber



Für das Wirkstoff-Screening wurden automatisierte Hochdurchsatz-Pipettier-einheiten eingesetzt. (© Dr. Viktoria Marquardt, David Pauck / Universitätsklinikum Düsseldorf)



Neuroblastomen, Medulloblastomen und Rhabdomyosarkomen in Zellkultur- und Tiermodellen nachgewiesen. Externe Projektpartner in Würzburg gemeinsam mit Wissenschaftlern des DKTK Standorts Frankfurt/Mainz entwarfen ein sogenanntes PROTAC (Proteolysis Targeting Chimera), bei dem eine aktive Domäne gegen das Zielprotein AURKA gerichtet ist und die andere aktive Domäne den proteasomalen Abbau dieses Zielproteins einleitet. Das PROTAC erwies sich schon in kleinsten Konzentrationen als äußerst effektiv gegenüber MYC-getriebenen Tumoren im Vergleich zu herkömmlichen AURKA-Inhibitoren. Am DKTK Partnerstandort Tübingen wurden neue, bereits in kleinsten Mengen hochwirksame AURKA-Inhibitoren entwickelt, die eine Zerstörung des AURKA/MYC-Komplexes bewirken, ohne dabei Auswirkungen auf die eigentliche Kinase-Aktivität der AURKA zu haben. Dies verspricht eine Reduktion der klinisch bekannten Nebenwirkungen herkömmlicher AURKA-Inhibitoren.

„Diese wissenschaftlichen Erfolge konnten nur durch das im DKTK Joint Funding-Programm geförderte Forschungsprojekt erzielt werden“, sagt Eggert und betont auch die langfristige Leistung: „Neben der Vertiefung bereits bestehender Kollaborationen sind neue Vernetzungen zwischen den beteiligten DKTK Standorten entstanden. Zudem freuen wir uns, dadurch für mehrere resultierende Folgeprojekte erfolgreich externe Fördermittel eingeworben zu haben.“ Die Ergebnisse haben vor allem zur Initiierung einer neuen akademischen, internationalen und multizentrischen klinischen Phase-I/II-Studie beigetragen (NCT03838042, NCT-Programmförderung), in der der HDAC-Inhibitor Entinostat zum ersten Mal in Kombination mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (Nivolumab) bei MYC-getriebenen Krebserkrankungen eingesetzt wird.

Weitere Informationen

- (1) Ecker J, Thatikonda V, Sigismondo G, et al. Reduced chromatin binding of MYC is a key effect of HDAC inhibition in MYC amplified medulloblastoma. *Neuro Oncol.* 2021;23(2):226-239.
- (2) Adhikari B, Bozilovic J, Diebold M, et al. PROTAC-mediated degradation reveals a non-catalytic function of AURORA-A kinase. *Nat Chem Biol.* 2020;16(11):1179-1188.
- (3) Zhang X, Zegar T, Weiser T, et al. Characterization of a dual BET/HDAC inhibitor for treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Int J Cancer.* 2020;147(10):2847-2861.
- (4) Han Y, Lindner S, Bei Y, et al. Synergistic activity of BET inhibitor MK-8628 and PLK inhibitor Volasertib in preclinical models of medulloblastoma. *Cancer Lett.* 2019;445:24-33.



Interferon gamma Elispotplatte für den Nachweis SARS-CoV-2 spezifischer T-Zellantworten.
(© Malte Rörden / Universitätsklinikum Tübingen)

Krebsimmuntherapie

Das Immunsystem des Menschen kann grundsätzlich Krebszellen erkennen und sie beseitigen. Bei Patienten mit einer Krebserkrankung versagt dieser Abwehrmechanismus. Aber das Prinzip lässt sich dennoch therapeutisch nutzen: Im DKTK Programm Krebsimmuntherapie helfen Krebsforscher mit unterschiedlichen Ansätzen dem körpereigenen Immunsystem bei seinem Kampf gegen den Krebs auf die Sprünge.

Die DKTK Forscher konzentrieren sich dabei auf die Entwicklung innovativer und passgenauer Krebsimpfstoffe aus Proteinen oder Nukleinsäuren, Zelltherapien mit verschiedenen Immunzellen, wie zytotoxischen T-Zellen und natürlichen Killerzellen, sowie neuer Tumorantigen-spezifischer Antikörper. Weitere Forschungsschwerpunkte sind die Weiterentwicklung der klinisch bereits erfolgreichen Checkpoint-Inhibitoren zur Aktivierung des Immunsystems und die Untersuchung zellulärer und molekularer Vorgänge während der Immuntherapie als Grundlage für weiter verbesserte Therapieansätze, insbesondere durch Kombinationstherapien. Dabei ergeben sich zunehmende Interaktionen mit den weiteren DKTK Programmen.

Programmkoordinatoren

Prof. Dr. Dirk Jäger (Kernzentrum Heidelberg)
Prof. Dr. Hans-Georg Rammensee (Standort Tübingen)
Prof. Dr. Dirk Schadendorf (Standort Essen / Düsseldorf)
Prof. Dr. Özlem Türeci (Standort Frankfurt / Mainz)

Entwicklungen 2020

- Weiterentwicklung mehrerer bispezifischer Antikörper, darunter ein T-Zell-aktivierender (BiTE) Antikörper gegen das FLT3-Protein zur Behandlung der Akuten Myeloischen Leukämie; ein CD276xCD3-Antikörper zur Behandlung von Gliomen sowie ein Antikörper, der T-Zellen über das Oberflächenantigen CD28 kostimuliert.
- Start klinischer Studien mit einem bispezifischen PSMAxCD3-Antikörper (CC-1) gegen Prostata- und Lungenkarzinom.
- Weiterführung der Rekrutierung von Patienten für klinische Studien mit autologen UniCAR-T-Zellen wurde fortgesetzt. Beginn einer Phase-I-Studie zur Immuntherapie des Prostatakarzinoms.
- Erfolgreiche Weiterführung der multizentrischen AMPLIFY-NEOVAC-Studie zur Untersuchung eines kombinatorischen Immuntherapieansatzes in malignen Gliomen.
- Vorbereitung einer Studie zur Behandlung einer Untergruppe von Gliomen mit H3K27M-Mutation mittels einer Peptid-Vaccine.

Ziele 2021

- Initiierung einer Phase I klinischen Studie zur Wirksamkeit des bispezifischen Antikörpers PSMAxCD3 beim Prostatakarzinom in Kombination mit Checkpoint-Inhibition.
- Beginn einer klinischen Studie zur Behandlung von Gehirntumoren mittels repetitiver CAR-T-Zell-Therapie kombiniert mit einer Immun-Checkpoint-Therapie.
- Untersuchung einer Peptidimpfung gegen mutierte Formen des Isocitratdehydrogenase-Gens, IDH1, in Patienten mit neu diagnostiziertem Gliom.
- Entwicklung eines neuartigen Adjuvanz zum Einsatz bei Tumorpeptid-Impfungen (XS15, ein TLR2/1 Ligand).

Forschungshighlight 2020

COVID-19-Pandemie: Tübinger Immunologen entwickeln prophylaktische und therapeutische Konzepte

Die COVID-19-Pandemie ist eine gesellschaftliche Herausforderung und stellt insbesondere für Menschen mit Vorerkrankungen wie Krebs eine besondere Bedrohung dar. Immunologen des DKTK Standorts Tübingen beteiligen sich daher mit ihrer Expertise in der Entwicklung von Krebs-Impfstoffen auch aktiv am Kampf gegen SARS-CoV-2.

So wird bereits ein eigenentwickelter präventiver Peptid-Impfstoff gegen SARS-CoV-2 in einer Phase-1-Studie bei gesunden Probanden klinisch erprobt. Im Gegensatz zu den derzeit zugelassenen und in Entwicklung befindlichen Impfstoffen zielt der durch die Abteilung für Immunologie (Direktor Prof. Hans-Georg Rammensee) konzipierte Impfstoff CoVac-1 hochspezifisch auf die Induktion einer T-Zell-Immunantwort gegen SARS-CoV-2 ab. Die klinische Studie wird, basierend auf den Arbeiten und unter Leitung von Prof. Juliane Walz, in der KKE Translationale Immunologie am Universitätsklinikum Tübingen durchgeführt: „T-Zellen spielen eine bedeutende Rolle für die Entwicklung einer Langzeitimmunität bei der COVID-19-Erkrankung.“ Das konnten sie und andere Forscher kürzlich in *Nature Immunology* und *Science Translational Medicine* beschreiben (1, 2).

In einer weiteren Arbeit untersuchten die Wissenschaftler T-Zellantworten gegen SARS-CoV-2 in Krebspatienten und konnten eine mögliche Erklärung für schwere COVID-19-Verläufe in dieser Patientengruppe liefern. „Wir konnten zeigen, dass die T-



Typisches Impfvial, wie es auch für die CoVac-1-Studie eingesetzt wird. (© Britt Moulin / Universitätsklinikum Tübingen)

Zell-Antwort gegen SARS-CoV-2 in Krebspatienten und hier insbesondere in Patienten mit hämatologischen Neoplasien deutlich eingeschränkt ist“, erläutert Walz. Basierend auf den Ergebnissen soll im Rahmen einer in Kürze beginnenden klinischen Studie eine Peptidvakzinierung bei Patienten mit B-Zelldefekt evaluiert werden. Dabei werden insbesondere Tumorpatienten z.B. nach B-Zell-depletierender Therapie mit CD20-Antikörpern eingeschlossen, die weder bei einer Infektion noch nach einer prophylaktischen Impfung mit den zugelassenen Impfstoffen SARS-CoV-2-spezifische Antikörper entwickeln können.

Darüber hinaus wird die Expertise der KKE Translationale Immunologie im Bereich der Entwicklung und klinischen Erprobung innovativer Antikörper zur Bekämpfung der COVID-19-Pandemie mobilisiert: Trotz aller Anstrengungen, eine rasche Impfung zu ermöglichen, ist es unerlässlich, für Patienten, die zum Beispiel aufgrund von Vorerkrankungen nicht geimpft wurden, oder für Fälle, wo die Impfwirkung versagt, spezifische Medikamente zur Behandlung von COVID-19 verfügbar zu haben. Der monoklonale Antikörper COR-101 gegen das Spike-Protein von SARS-CoV-2 wurde an der TUM Braunschweig entwickelt und in Kooperation mit Prof. Gundram Jung in Tübingen in der Fc-Region modifiziert. „Dadurch kann der Antikörper keine unerwünschten Immunreaktionen mehr auslösen, die eine Verschlechterung der COVID-19-Erkrankung bewirken kann“, so Jung. „Entsprechend wird der aktuell in der Erprobung befindliche Antikörper – anders als bislang entwickelte Antikörper – von uns nicht in milden Krankheitsstadien eingesetzt, sondern soll bereits schwerer erkrankten Patienten helfen“, ergänzt Prof. Helmut Salih, Leiter der klinischen Prüfung und Ärztlicher Direktor der Klinischen Kooperationseinheit Translationale Immunologie im DKTK am DKFZ. Die Genehmigung durch das Paul-Ehrlich-Institut sowie die Ethikkommission ist erfolgt, die klinische Phase-I/II-Studie (NCT04674566) hat in Tübingen bereits begonnen.

Weitere Informationen:

- (1) Nelde A, Bilich T, Heitmann JS, et al. SARS-CoV-2-derived peptides define heterologous and COVID-19-induced T cell recognition. *Nat Immunol.* 2021;22(1):74–85.
- (2) Bilich T, Nelde A, Heitmann JS, et al. T cell and antibody kinetics delineate SARS-CoV-2 peptides mediating long-term immune responses in COVID-19 convalescent individuals. *Sci Transl Med.* 2021;13(590):eabf7517.
- (3) Bilich T, Roerden M, Maringer Y, et al. Preexisting and Post-COVID-19 Immune Responses to SARS-CoV-2 in Patients with Cancer. *Cancer Discov.* 2021;11(8):1982–1995.



(© AdobeStock / Thomas Hecker)

Strahlentherapie und Bildgebung

Eines der ältesten Verfahren gegen Krebs gehört heute zu den innovativsten Gebieten der Krebsmedizin: die Bestrahlung. Darüber hinaus ermöglichen moderne Bildgebungstechnologien Diagnoseverfahren, die früher undenkbar gewesen wären. Im DKTK Programm Strahlentherapie und Bildgebung sind diese zur Diagnose und Behandlung von Krebs unentbehrlichen Disziplinen miteinander verknüpft.

Schwerpunkte der DKTK Forschung in der Strahlentherapie liegen in der Untersuchung und Weiterentwicklung der Partikeltherapie, der biologischen Individualisierung der Strahlentherapie durch Identifizierung und Nutzung von Biomarkern sowie neue Kombinationstherapien. Dazu haben Radioonkologen im DKTK eine neue IT-Plattform für multizentrische klinische Studien aufgebaut, die die standardisierte Erfassung individueller Bestrahlungspläne für den einzelnen Patienten erlaubt (RadiationDosePlan-Image / Biomarker-Outcome-Plattform, RadPlanBio). In der Bildgebung werden in erster Linie multiparametrische Bildgebungsmethoden evaluiert sowie eine gemeinsame Bilddatenbank (DKTK Joint Imaging Platform) aufgebaut. Nuklearmediziner entwickeln im DKTK ein hochpräzises, nicht invasives Diagnoseverfahren, das auf der Anwendung radioaktiver Teilchen beruht.

Programmkoordinatoren

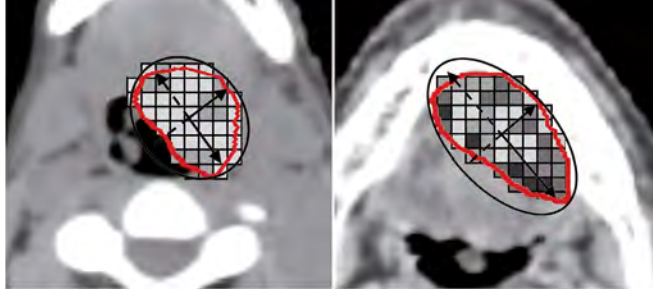
Dr. Dr. Amir Abdollahi (Kernzentrum Heidelberg)
Prof. Dr. Mechthild Krause (Standort Dresden)

Prof. Dr. Bernd Pichler (Standort Tübingen)

Prof. Dr. Heinz-Peter Schlemmer (Kernzentrum Heidelberg)

Entwicklungen 2020

- Studien zu PSMA (Prostate-specific membrane antigen): (i) Ergebnisse der PSMA-11-Studie bestätigen, dass durch PSMA-11 PET/CT eine höhere Nachweis-sensitivität von Lymphknotenmetastasen zu erreichen ist als mit CT oder MRI allein; (ii) Korrelation zwischen Histologie und mittels PSMA-PET/MRI nachgewiesener Tumormasse im Prostatakarzinom als Grundlage zur Planung weiterer Bestrahlungsstudien; (iii) Demonstration, dass ein weiterer PSMA-Linker (PSMA-914) zum Nachweis von PSMA-Läsionen geeignet ist.
- Optimierung der Vorhersage des klinischen Verlaufs beim Rektumkarzinom durch Einführung eines Surrogatmarker-Scores.
- Etablierung einer multi-modalen, präklinischen Kleintierbildgebungsplattform. Bestimmungen zur Toxizität der Bestrahlungsdosis im Mausgehirn wurden durchgeführt.
- Weiterführung der Integration der DKTK Joint Imaging-Plattform in die Infrastruktur von Krankenhäusern wurde vorangetrieben.



In Radiomics-Analysen werden Tumore durch Parameter aus deren klinischer Bildgebung beschrieben. Im hier gezeigten Beispiel erscheint der linke Kopf-Hals-Tumor im CT heller und homogener als der rechts gezeigte Tumor. Diese Eigenschaften liefern Hinweise für das Therapieansprechen. (© DKTK Dresden)

Ziele 2021

- Durchführung einer präklinischen Studie zur individualisierten Behandlung versus konventioneller radiochemischer Behandlung, unter Berücksichtigung von medizinischer Bildgebung und In-vitro-Evaluation.
- Weiterführung der präklinischen Untersuchungen zu bestrahlungsinduzierten Läsionen im Gehirn unter Berücksichtigung der regionalen Sensitivität und der relativen biologischen Effektivität (RBE).
- Start der Phase I/II klinischen Studie zum Einsatz des Seneszenz-spezifischen Radiotracers [18F]FPyGal im Vergleich zur In-vitro-Diagnostik für die Erfassung der Seneszenz.
- Fortführung weiterer Biomarker-geleiteten interventionellen Studien von Kopf-Hals-Tumoren im Rahmen der Radiation Oncology Group (DKTK-ROG).

Forschungshighlight 2020

DKTK Radioonkologie-Gruppe

Die Formierung der DKTK Radioonkologie-Gruppe – kurz: DKTK-ROG – erfolgte 2012 zunächst innerhalb des DKTK Joint Funding-Programms. Ein großer Erfolg, denn innerhalb weniger Jahre hat die DKTK-ROG durch die Zusammenarbeit aller DKTK Partnerstandorte ein einzigartiges, international weit sichtbares Netzwerk zur Evaluierung spezifischer Biomarker des Strahlenansprechens in translationalen klinischen Studien etabliert: Die prospektive multizentrische HNPrädBio-Studie (www.clinicaltrials.gov, NCT02059668) zur Validierung der 2020 entwickelten Biomarker-Kandidaten-Sets aus den retrospektiven HNSCC-Studien ist fast abgeschlossen. Die erste multizentrische interventionelle Phase-I-De-Eskalationsstudie DELPHI (www.clinicaltrials.gov, NCT03396718) wurde initiiert und weitere Tumorentitäten einbezogen.

Neben den molekularen Biomarkern können Tumoren auch über andere Verfahren beschrieben werden. So steht die sogenannte Radiomics für die Extraktion und Analyse großer Mengen an quantitativen Bildmerkmalen von medizinischen Bilddaten. In den medizinischen Bilddatensätzen wie der Computertomographie (CT) stecken viel mehr Informationen als das bloße Abbild einer anatomischen Struktur. Radiomics ermöglicht die Extraktion einer großen Anzahl solcher Merkmale (engl.: features)

mit sehr hohem Durchsatz. Aus diesen komplexen Datensätzen können Signaturen entwickelt werden, die mit dem Therapieansprechen der Patienten korrelieren und daher als Imaging-Biomarker fungieren. Da heutzutage von jedem Tumorpatienten viele Bildgebungsdaten erhoben werden, birgt die Radiomics-Analyse das Potenzial, als nichtinvasives diagnostisches Werkzeug einem breiten Patientenkollektiv zur Verfügung gestellt werden zu können.

An Daten der retrospektiven multizentrischen HNSCC-Studie wurde ein prognostisches Modell für die lokoregionäre Kontrolle nach Radiochemotherapie entwickelt und validiert, welches den klinischen Parameter Tumorumfang mit Merkmalen der CT-Bildgebung kombiniert (1). Dies ermöglicht eine Stratifizierung der Patienten in Gruppen mit niedrigem und hohem Risiko eines lokoregionären Rezidivs. Das entwickelte Modell soll an der prospektiven Kohorte des DKTK-ROG validiert werden, deren Daten derzeit abschließend geprüft werden.

Für eine klinische Anwendung muss aber nicht nur der prädiktive oder prognostische Wert eines Imaging-Biomarkers gezeigt werden, es ist auch nötig, die Modalitäten und Protokolle der bildgebenden Verfahren zu standardisieren, um qualitativ stabile und nutzbare Bilddaten zu erhalten. Einen Schritt in diese Richtung verfolgt die Image Biomarker Standardization Initiative (IBSI, <https://theibsi.github.io/>), bei deren Gründung und Wirken Forscher des DKTK federführend mitarbeiten. Ein viel beachtetes Paper beschreibt die Homogenisierung von Radiomics-Verfahren: Zusammen mit 25 europäischen Forschungsteams konnten Referenzwerte für Radiomics-Merkmale erstellt und validiert werden (2) – eine wichtige Voraussetzung für den Weg in die klinische Anwendung.

Weitere Informationen

- (1) Meneghetti AR et al. Definition and validation of a radiomics signature for loco-regional tumour control in patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Clinical and Translational Radiation Oncology* Volume 26, 2021
- (2) Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, et al. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping. *Radiology*, 2020



(© AdobeStock / kras99)

Klinische Kommunikationsplattform (CCP)

Für den Fortschritt der personalisierten Medizin und um damit neue diagnostische oder therapeutische Methoden voranzutreiben, sind Biobanken und klinische sowie experimentell erhaltene Patientendaten unerlässliche Quellen. In der Klinischen Kommunikationsplattform werden diese Informationen durch Vernetzung in großen und qualitätsgesicherten Datensätzen in einer standortübergreifenden Infrastruktur bereitgestellt. Dabei werden höchste Anforderungen an den Datenschutz erfüllt. Die Infrastruktur expandiert als gesamtes Netzwerk laufend weiter, sei es durch die Beteiligung externer Kollaborationspartner oder durch die Erschließung neuer relevanter Daten, wie molekulare Marker oder Daten aus Studien und anderen wissenschaftlichen Projekten. Die CCP entwickelt außerdem, eingebunden in nationale Gremien, Standards, um Patienten umfassend über die Verarbeitung und Nutzung der Daten und Bioproben zu informieren und deren Einwilligung einzuholen. Säulen der Kommunikationsplattform sind die forschungserfahrenen deutschen Krebszentren mit ihren Experten aus Informationstechnologie, Tumordokumentation und Biobanking, Data Scientists sowie die zentrale CCP-Koordinationseinheit. Sie tragen in Kooperationen, beispielsweise im Rahmen des durch die Deutsche Krebshilfe geförderten Nationalen Netzwerks Genomische Medizin Lungenkrebs (nNGM) sowie des German Biobank Node (GBN) / der German Biobank Alliance (GBA) und in nationalen Forschungsinitiativen wie der MII ihr Fachwissen bei und sorgen für den Standardisierungs- und Harmonisierungsprozess in den verschiedenen Initiativen.

Entwicklungen 2020

- Weiterer Ausbau der Servicefunktionen, der Harmonisierung des Biobankings und der Software-Instrumente der CCP-IT-, CCP-Bio- und CCP-Trials-Plattform. Erfolgreicher „Proof-of-Concept“-Test der CCP-IT-Plattform an allen DKTK Partnerstandorten.
- Anbindung weiterer von der Deutschen Krebshilfe akkreditierten Comprehensive Cancer Centers (CCC) an die DKTK-CCP über die Implementierung von Brückenköpfen.
- Ausweitung bzw. Integration der CCP-IT-Plattform auf weitere nationale Forschungszentren und -initiativen, wie die MII, die Nationale Forschungsdateninfrastruktur (NFDI), den GBN, das nNGM Lungenkrebs sowie die Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure (BBMRI-ERIC).
- Erweiterung der DKTK Studiendatenbank mit standardisierten, qualitätskontrollierten Informationen zu klinischen Studien der DKTK Standorte und von DKTK Kooperationspartnern auf aktuell fast 900 klinischen Studien. Einbau spezieller Parameter, wie z. B. der Einsatz molekularer Marker.

Ziele 2021

- Bestandsaufnahme der in den DTK-Brückenköpfen vorliegenden Daten von insgesamt 450.000 Patienten
- Initiierung eines DTK-weiten „Proof-of-Concept“-Projekts zur förderierten Analyse dieser Daten.
- Etablierung einer interdisziplinären Arbeitsgruppe mit Experten aller DTK Standorte zu Bioinformatik und Computerbiologie, Medizininformatik, Radiologie, Molekularpathologie, klinischer Onkologie etc. als „think tank“ für Projektideen zur Verwendung der CCP-Infrastruktur.
- Management und Harmonisierung der Bioproben-sammlung in Zusammenhang mit dem Joint Funding-Projekt ExploitLiquid; Benutzung der CCP-IT-Infrastruktur in Zusammenhang mit dem Joint Funding-Projekt Molecular Tumor Board Alliance.

Highlights 2020:

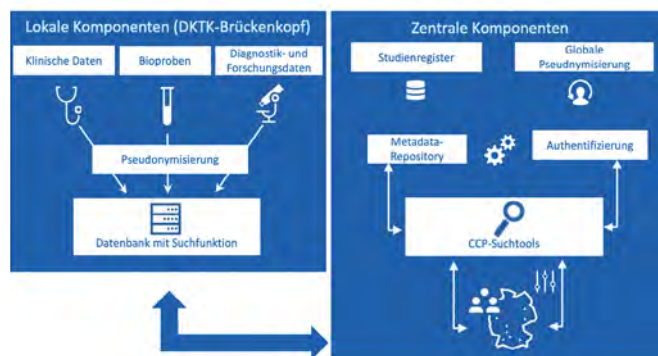
Neue Suchfunktion für molekulare Marker

Für den Einsatz zielgerichteter Therapeutika in der personalisierten Onkologie ist der Nachweis von bestimmten Biomarkern im Tumormaterial erforderlich. Dabei werden bereits für die Routinediagnostik einige prädiktive Biomarker – zumeist tumorentitätenspezifisch – erfasst. Ziel ist es, den CCP-Datensatz um Informationen zu molekularen Markern zu erweitern und diese damit für Forscher zugänglich zu machen.

In Zusammenarbeit mit Experten für onkologische Erkrankungen wurden für verschiedene Tumorentitäten molekulare Marker festgelegt, für die ein Datensatz in der CCP verfügbar gemacht werden soll. Die Datenbestände der Standorte werden in die CCP-Datenstruktur integriert und so über 40 Marker (z.B. BRAF, KRAS und ALK-Fusion) abgebildet. Dies wurde an den ersten Standorten pilotiert und wird derzeit an weitere Standorte ausgedehnt. Über die CCP-Infrastruktur können Forscher nun nach molekularen Markern suchen und entsprechende Patientenkohorten bilden. Die Ergänzung der molekularen Marker dient auch als Anwendungsfall für die Erweiterungen der CCP-Infrastruktur, zum Beispiel im Rahmen der DTK Initiative „Molekulare Tumorboardallianz“.

CCP-Koordinatoren:

Prof. Dr. Hubert Serve (Sprecher CCP, Standort Frankfurt / Mainz),
Dr. Nicola Gökbüget (CCP-Office, Standort Frankfurt / Mainz),
Prof. Dr. Michael Hummel (CCP-Bio, Standort Berlin),
Prof. Dr. Martin Lablans (CCP-IT, Kernzentrum Heidelberg)



(© CCP)

Erfolgreiche Anwendertests und Anbindung weiterer Plattformen

Auf Basis der in 2019 durchgeführten Anwendungstests der CCP-Infrastruktur wurden zwei strukturierte, harmonisierte Konzepte etabliert, die sowohl technisch als auch nutzungsorientiert die Erfüllung von Qualitätskriterien für eine hochwertige datengetriebene Forschung an den DTK Standorten überprüfen. Diese Tests wurden an allen Standorten erfolgreich durchgeführt. Stand Juli 2021 stehen pseudonymisierte klinische Daten von über 200.000 Patienten im DTK über die CCP-Infrastruktur für die Forschung bereit. Damit handelt es sich um eine der größten Kohorten dieser Art in Europa, die der Wissenschaft für detaillierte Untersuchungen klinischer Ausprägungen und Verläufe von Krebserkrankungen zur Verfügung steht.

Durch eine Weiterentwicklung der CCP-Pseudonymisierungsprozesse sind die Voraussetzungen für eine datenschutzkonforme Verknüpfung der klinischen Daten in der CCP mit zusätzlichen Datenquellen, wie Datenbanken von Forschungsprojekten oder klinischen Studien, geschaffen worden. Die CCP kann nun innerhalb der DTK Joint Imaging- und der RadPlanBio-Plattform sowie dem nNGM Daten bereitstellen und vice versa.

Die weiteren Ziele der CCP sind:

- Start von klinisch-wissenschaftlichen Pilotprojekten und DTK-weiten Anfragen
- Einrichtung einer DTK Arbeitsgruppe für Datenwissenschaften, um Projekte mit Anfragen nach Daten und/oder Bioproben im CCP zu fördern und zu unterstützen
- Umstellung der technischen Komponenten und ihre Verteilung auf neue, weitverbreitete und flexible Standards
- Anbindung von Forschungsprojekten und Studien an die CCP über die neuen CCP-Pseudonymisierungsprozesse
- Erweiterung des CCP-Netzwerkes um weitere Partnerstandorte
- Intensivierung der übergreifenden Zusammenarbeit mit den Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG)



(© AdobeStock / koyag79)

Forschungsplattform Krebsgenom und Krebsproteom

Plattform Krebsgenom- und Proteomanalyse

Umfassende Untersuchungen des Erbguts und der molekularen Signalwege von Krebszellen sind unerlässlich, um Krebserkrankungen besser verstehen und zukünftig gezielter behandeln zu können. Die standortübergreifende Krebsgenom- und Proteomanalyse-Plattform des DKTK besitzt besondere Infrastrukturen speziell für die klinisch-orientierte Krebsforschung. Die langjährige Erfahrung von Experten wird hier gebündelt, um die genetischen Ursachen von Krebserkrankungen mit modernsten Sequenzieranalysen zu erforschen und die Entschlüsselung ganzer Tumorgenome zu ermöglichen. Durch die großen Datenmengen kann dabei die Anwendung Künstlicher Intelligenz (KI) die Behandlungsmöglichkeiten zunehmend verbessern. Mit Hilfe moderner Bioinformatik können zudem systemmedizinische Fragestellungen bearbeitet werden. Für viele Aspekte der molekularen Krebsforschung ist auch eine Betrachtung auf Proteinebene unerlässlich, beispielsweise um die Aktivität bestimmter Krebs-Gene oder krebsrelevanter Signalwege zu messen. Gleichzeitig können Wissenschaftler erkennen, wie empfindlich Krebszellen auf ein Medikament reagieren. Aktuelle Fortschritte in der Proteomik, der Erforschung der Gesamtheit aller in einer Zelle oder einem Lebewesen zu einem definierten Zeitpunkt vorliegenden Proteine, ermöglichen eine noch nie da gewesene qualitative und quantitative Erforschung krebsrelevanter Fragestellungen.

Entwicklungen 2020

- Akkreditierung der Analyseprozesse von Nukleinsäuren im Rahmen von Hochdurchsatzsequenzierungen und Microarray-Analysen sowie des „Sample Processing Laboratory“ durch die Deutsche Akkreditierungsstelle GmbH.
- Unterstützung einer Vielzahl an DKTK Forschungsprojekten bzw. klinischen Studien (z. B. INFORM2 NivEnt, NCT/DKTK PMO-1603/TOP-ART) sowie zahlreichen standortübergreifenden Joint Funding-Projekten (z. B. ImmuNeo MASTER, INFORM/MASTER-Pro und MARRIAGE) durch die CGAP-Plattform. Insgesamt wurden im Jahr 2020 558 Proben des DKTK sequenziert.
- Beitrag zur Analyse und Aufdeckung einer veränderten Glykolyse, was einen möglichen therapeutischen Interventionspunkt der AML darstellen kann. Entdeckung eines neuen Resistenzmechanismus der AML durch Verlust des KDM6A-Gens.
- Etablierung eines neuen Verfahrens zur Charakterisierung von archivierten retrospektiven Krebsrepositorien bzgl. des Proteoms- und Phosphoproteoms.
- Untersuchung eines Gewebemikroarrays mit Proben des Bauchspeicheldrüsenkrebses und Metastasen davon mittels der MS-TOF-Methode.
- Umfassende proteo-genomische Analyse von Patienten-Kohorten primärer AML und des Mammakarzinoms.

Ziele 2021

- Weiterentwicklung eines integrativen Ansatzes zur multidimensionalen Charakterisierung von Tumoren sowohl auf Basis bereits bestehender Exom- und Methylomanalysen und umfassender Genom- und RNA-Sequenzierungen mit zusätzlichen Proteom- und Metabolomanalysen sowie Einzelzellsequenzierungen.
- Weiterführung von multizentrischen klinischen Studien, wie z. B. SORATRAM, Afatinib sowie revers-translationalen Forschungsprojekten, wie z. B. MARRIAGE.
- Anwendung neu etablierter klinisch-proteomischer Methoden und der Massenspektrometrie-Bildgebung zur Untersuchung weiterer Kohorten (z. B. DLBCL, CLL, AML, Mamma, Sarkome, Glioblastome, Colorectales- und Pankreaskarzinom).
- Entwicklung neuer Methoden der bioinformatischen Auswertung und Datenintegration (z. B. mit Genexpression, klinische Daten) u. a. für verbesserte Entscheidungsfindung im Rahmen molekularer Tumorboards.
- Identifikation und Evaluierung proteombasierter Biomarker (z. B. für Therapieansprechen, Resistenzentwicklung) und Therapiestrategien (z. B. neue T-Zell-Epitope für Immuntherapie, epigenetische Medikamente, small molecule degrader).
- Verstärkung des wissenschaftlichen Austauschs, u. a. durch Finalisierung des standortübergreifenden Ringversuchs zur Analyse von FFPE-Gewebe in allen DTKK Proteomics-Laboren, ein „MALDI Imaging Workshop and Talk“ und einem standortübergreifenden DTKK Proteomics-Mini-Symposiums.

Koordinatoren:

Proteomik: Prof. Dr. Bernhard Küster (Standort München)
Krebsgenomanalyse: Prof. Dr. Stefan Fröhling (Kernzentrum Heidelberg), Prof. Dr. Benedikt Brors (Kernzentrum Heidelberg)

Forschungshighlights 2020:

HARPOON: Erster DTKK Workshop zur Harmonisierung molekularer Tumorboards



(© C. Heilig, MASTER-Programm / TMO Heidelberg)

Mit HARPOON (HARmonization of Reporting in PrecisiOn Oncology) fand 2020 der erste DTKK Workshop zur Harmonisierung molekularer Tumorboards statt. Hierbei kamen mehr als

130 Akteure aus 20 nationalen Krebszentren – darunter allen Standorten des DTKK und zahlreichen Comprehensive Cancer Centers, aber auch außeruniversitären Einrichtungen – virtuell zusammen, um sich zur klinischen Bewertung der molekularen Profile von Krebserkrankungen auszutauschen. Denn während die Präzisionsonkologie in den letzten Jahren ein wichtiger Bestandteil des klinischen Alltags geworden ist, sind die Ergebnisse umfassender molekularer Analysen komplex und das Feld der molekular informierten Behandlung von Krebspatienten sehr dynamisch. Zudem gibt es bezüglich der Relevanz vieler Alterationen noch keine etablierten Leitlinien. Ziel des HARPOON-Workshops war es daher, neben praktischen Informationen zur Interpretation und Priorisierung von genetischen Varianten auch eine Plattform für eine bessere Vernetzung der molekularen Tumorboards in Deutschland zu bieten und damit die Harmonisierung der Bewertung und Darstellung relevanter Befunde zu befördern.

Zunächst präsentierten 18 Zentren in hochinteressanten Flash Talks ihre zum Teil zentrumsübergreifenden molekularen Tumorboards. Anschließend stellten Peter Horak (Heidelberg), Christian Brandts (Frankfurt) und Lena Illert (Freiburg) dar, welche Strategien die präzisionsonkologischen Netzwerke DKFZ/NCT/DTKK MASTER (Molecularly Aided Stratification for Tumor Eradication), nNGM und ZPM (Zentrum für Personalisierte Medizin in Baden-Württemberg) verfolgen, um eine harmonisierte Interpretation und klinische Einordnung zu erreichen.

Im praktischen Teil beleuchteten Veronica Teleanu, Peter Horak und Simon Kreutzfeldt (alle Heidelberg) in einer interaktiven Session die im MASTER-Programm etablierte Strategie zur Interpretation, Priorisierung und Darstellung von Varianten unter Zuhilfenahme von Publikationen, Datenbanken, Studienergebnissen und weiteren Werkzeugen. Die Bewertung von Keimbahnvarianten wurde von Evelin Schröck (Dresden), Christian Schaaf (Heidelberg) und ihren Teams sehr anschaulich illustriert. Viele Teilnehmer des Workshops nutzten die Möglichkeit, im Rahmen von HARPOON dem standortübergreifenden molekularen Tumorboard des MASTER-Programms beizuwohnen. Auch interaktive Round Tables unter der Leitung von Ärzten des MASTER-Programms waren Teil des Workshops: Hier kamen die Teilnehmer in Kleingruppen zusammen, um gemeinsam Beispielfälle zu interpretieren und Standards zu erarbeiten. Aufgrund des großen Interesses im Vorfeld, der konstant hohen Teilnehmerzahl während des Workshops und vieler positiver Rückmeldungen soll HARPOON zu einer regelmäßigen Aktivität entwickelt werden. Der nächste Workshop für 2021 ist bereits in Planung, um der raschen Entwicklung der molekular geleiteten Präzisionsonkologie Rechnung zu tragen und die Pionierarbeit des DTKK auf diesem Gebiet fortzuführen.



(© AdobeStock / Syda Productions)

Klinische Studien

Neue Wirkstoffe, Biomarker, Therapie- und Diagnoseansätze werden zunächst in der präklinischen Phase an Zellkulturen und Tiermodellen auf ihre Wirksamkeit und Unbedenklichkeit hin getestet. Einer der DKTK Schwerpunkte besteht darin, spezielle Maus- und Zellkultursysteme zu entwickeln, die möglichst aussagekräftige Ergebnisse für eine spätere Anwendung bei Patienten ergeben. Erfolgversprechende Wirkstoffe und Verfahren werden anschließend auf ihre Wirksamkeit, Dosierung und Sicherheit bei der Behandlung von Krebspatienten in klinischen Studien überprüft. Im DKTK werden frühe, sogenannte „Proof-of-Concept“-Studien, häufig zusammen mit externen Partnern (z. B. NCT) durchgeführt, die nicht von einem pharmazeutischen Unternehmer veranlasst werden, sondern von einer am DKTK beteiligten Universitätsklinik oder dem DKFZ.

Klinische Studien sind zum Schutz der Patienten gesetzlich vorgeschrieben, bevor neue Medikamente oder Therapieverfahren eine Marktzulassung erhalten. Diese Studien müssen bei einer Bundesoberbehörde beantragt werden (je nach Medikamentenart das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM, in Bonn oder das Paul-Ehrlich-Institut, PEI, in Langen). Außerdem ist eine zustimmende Bewertung der zuständigen Ethik-Kommission erforderlich. Für eine Anwendung beim Menschen muss die Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen nach den Grundsätzen und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis (GMP) erfolgen. Für forschende Ärzte ist die Planung und Durchführung klinischer Studien einschließlich der

Wirkstoffherstellung, Genehmigungsverfahren und Rekrutierung ausreichend finanzieller Mittel eine große Herausforderung und erstreckt sich gewöhnlich über mehrere Jahre.

Förderung klinischer Studien über das DKTK

Schwerpunkt im DKTK ist die Förderung der präklinischen Entwicklung neuer Therapien und Diagnoseverfahren. Seit 2017 fördert das DKTK dezidiert studienbegleitende Forschungsprojekte, um den Erkenntnisgewinn aus klinischen Studien zu steigern. Zudem (ko-)finanziert das DKTK auch frühe klinische Studien über das sogenannte kompetitive DKTK „Joint Funding“-Programm. Unter Beteiligung des internationalen wissenschaftlichen Beirates des DKTK werden Studienanträge in einem mehrstufigen Auswahlverfahren bewertet und Vorhaben von besonders hoher wissenschaftlicher Qualität und Innovation, z. B. in Tumorentitäten mit bislang unzureichenden Therapieoptionen für eine Förderung ausgewählt. Das DKTK unterstützt die Durchführung von klinischen Studien auch durch die Bereitstellung von Infrastrukturen und Expertisen.

Zusammenarbeit mit Behörden zur Initiierung klinischer Studien im DKTK

Forschende Ärzte, die eine klinische Studie planen, werden im DKTK durch Beratungsgespräche im Rahmen der Partnerschaft mit dem PEI unterstützt, die schon im frühen Stadium der Entwicklung neuer Wirkstoffe und Therapieverfahren angeboten

werden. Auch finden Workshops statt, bei denen sich die DTKK Wissenschaftler über die aktuellen regulatorischen Anforderungen an klinische Studien informieren können.

Einen Überblick über alle im DTKK laufenden Studien gibt das DTKK Studienregister der Klinischen Kommunikationsplattform (dtkk.org/ccpstudenregister).

Dargestellt wird hier eine **Auswahl an DTKK Studien**, die im Jahr 2020 aktiv waren, d. h. für die Teilnehmer rekrutiert wurden bzw. die Studienteilnehmer eine Intervention oder Untersuchung erhielten. Bei den im DTKK durchgeführten Studien handelt es sich um interventionelle und nicht-interventionelle, von einem Prüfarzt initiierte Studien (Investigator Initiated Trials, IITs), deren Durchführung durch die Bereitstellung einer erheblichen finanziellen Unterstützung durch das DTKK gefördert oder überhaupt erst ermöglicht wurde.

Kurztitel	Beschreibung
Afatinib	In dieser Phase-II-Studie wird die Wirksamkeit des panERB-Tyrosinkinase-Inhibitors Afatinib bei Patienten des MASTER-Programms mit fortgeschrittenen NRG1-rearrangierten Tumorerkrankungen nach Versagen der Standardtherapie untersucht.
AMPLIFY- NEOVAC	Diese multizentrische Studie untersucht die Sicherheit und Immunogenität des Impfstoffes gegen eine Mutation des Proteins IDH-1 in Kombination mit einer Immunaktivierung durch sog. Checkpoint-Inhibition bei Patienten mit Rezidiv eines Hirntumors (Gliom).
ARMANI	In dieser prospektiven Studie wird die Sicherheit und Effektivität einer molekular-geleiteten anatomischen Resektion im Vergleich zu einer nichtanatomischen Resektion von Lebermetastasen bei Patienten mit RAS-mutiertem Kolorektalkarzinom bewertet.
BliTz	Die Entwicklung von Darmkrebs kann durch Früherkennung und Entfernung von Krebs-Vorstufen verhindert werden. Die BliTz-Studie untersucht und bewertet den Nutzen neuer Stuhl- und Bluttests für die Darmkrebs-Früherkennung. So konnte bereits gezeigt werden, dass immunologische Stuhlbluttests den Vorgängerverfahren überlegen sind.
DACHS	Für die DACHS-Studie werden seit 2003 Darmkrebspatienten und Vergleichspersonen ohne Darmkrebs befragt. So können neue Erkenntnisse zur Prävention, der Entstehung, dem Verlauf und der Therapie von Darmkrebs gewonnen werden, um in Zukunft eine noch bessere Darmkrebsvorsorge und Prognose zu ermöglichen.
DELPHI	Patienten mit Tumoren im Mund- und Rachenraum leiden oft ein Leben lang unter schweren Nebenwirkungen der Behandlung. Die DELPHI-Studie untersucht, ob sich durch eine individualisierte Bestrahlung die negativen Folgen der Therapie reduzieren lassen.
F-MISO-PET	In dieser Studie wird die Tumorphypoxie mit F-MISO-PET-Bildgebung im Verlauf der Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumoren gemessen, um zusätzliche Informationen über die Aggressivität des Tumors zu erhalten.
HNprädBio	Ziel der Beobachtungsstudie ist die Überprüfung bestimmter Biomarker, mit denen sich vorhersagen lässt, wie gut eine Radiochemotherapie in Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren anschlagen wird.
HypoChoice	Die Studie vergleicht bei Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium den Krankheitsverlauf und die Nebenwirkungen nach einer konventionellen Strahlentherapie mit Patientinnen, bei denen eine verkürzte Bestrahlung zum Einsatz kommt.
iDa	Es handelt sich um eine Studie zur Ermittlung molekularer Profile in Blut- und Stuhlproben, die auf Vorstufen oder Frühstadien von Darmkrebs hinweisen könnten.
INFORM	Die Register-Studie soll Kindern mit zurückgekehrter Krebserkrankung, für die kein etabliertes Behandlungskonzept mehr zur Verfügung steht, neue Therapiemöglichkeiten eröffnen. Wissenschaftler analysieren das Tumor-Erbgut zum Zeitpunkt des Rückfalls, um möglicherweise mit einem der neuen, zielgerichteten Medikamente zu helfen.
INFORM2-NivEnt Trial	In dieser Studie wird die Verträglichkeit und die Aktivität der Kombination aus dem Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab und dem HDAC-Inhibitor Entinostat bei Kindern und Jugendlichen mit refraktären Hochrisiko-Kreberkrankungen untersucht. Die Studie resultiert aus dem DTKK-kofinanzierten INFORM-Register.

Kurztitel	Beschreibung
IRINA-PARADIGM	Bei Patienten mit schwarzem Hautkrebs untersuchen Hautärzte und Strahlentherapeuten, ob der Therapieerfolg einer etablierten Immuntherapie durch eine zusätzliche Bestrahlung verbessert werden kann.
iVacALL	In dieser Studie wird die Wirksamkeit von personalisierten therapeutischen Tumorimpfstoffen auf der Grundlage der Ganz-Exom-Sequenzierung mit dem Adjuvans GM-CSF bei Kindern und jungen Erwachsenen mit primärer/rezidivierender akuter lymphatischer Leukämie untersucht.
MASTER-Programm	Die DTKK-weite Registerstudie bestimmt bei jungen Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen und bei Patienten mit seltenen Tumoren die individuellen Veränderungen im Erbgut der Krebszellen mit dem Ziel einer personalisierten Therapieempfehlung.
N2M2 (NOA-20)	Tumorzellen von Glioblastom-Patienten werden molekulargenetisch charakterisiert. Anhand der molekularen Veränderungen werden gezielte, personalisierte Therapien im Rahmen von klinischen Studien entwickelt.
Oli-P	Die Studie wertet den Krankheitsverlauf von Patienten mit metastasierenden Prostatakarzinomen aus, die mit einer hochdosierten Strahlentherapie behandelt werden.
PORTAF	Strahlentherapien werden häufig im Anschluss an eine Operation eingesetzt, um das Risiko für einen Rückfall zu senken. Die Studie vergleicht zwei Bestrahlungsmethoden bei Patienten mit einem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom.
PriCoTTF	In dieser klinischen Prüfung wird die Anwendung von Optune® (elektrische Wechselfelder oder sogenannte Tumortherapiefelder/TTFs) bei Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom oder Gliosarkom vor und während der sich an die Operation anschließenden Standardtherapie untersucht.
PRONTOX	Patienten mit einem fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom werden zusätzlich zu einer Chemotherapie mit Protonen bestrahlt. Es wird untersucht, ob mit diesem Verfahren, im Vergleich zu einer konventionellen Strahlentherapie, Schäden in gesunden Organen vermieden werden können.
ProtoChoice-Hirn	Die Studie vergleicht bei Patienten mit Hirntumoren eine konventionelle Strahlentherapie mit einer Bestrahlung durch Protonen (Partikeltherapie). Verglichen werden insbesondere Effizienz und Nebenwirkungen der Behandlungen.
PSMAXCD3 Immuntherapie beim Prostatakarzinom und Plattenepithelkarzinom der Lunge	Die beiden Phase-I-Immuntherapiestudien untersuchen die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit des im DTKK entwickelten bi-spezifischen PSMAXCD3-CC-1-Antikörpers bei Patienten mit Prostatakarzinom bzw. Plattenepithelkarzinomen der Lunge. Der optimierte Antikörper vermittelt eine zweifache Antitumorwirkung und soll zugleich eine überschießende Immunaktivierung vermeiden, was durch vorbeugende Gabe eines Antikörpers gegen das Zytokin-Freisetzungs-Syndrom unterstützt wird.
ReKo	Diese Studie befasst sich mit der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer hochdosierten Protonentherapie in Patienten mit Kopf-Hals-Tumorrezidiven.
SEPION	In dieser Studie wird das sequenzielle epigenetische und immunologische zielgerichtete Vorgehen in Kombination mit Nab-Paclitaxel/Gemcitabin bei Patienten mit fortgeschrittenem duktalem Adenokarzinom der Bauchspeicheldrüse untersucht.
SORATRAM	In der Studie wird bei Patienten aus dem MASTER-Programm ein neues Konzept zur Behandlung verschiedener Tumore mit Kinase-inaktivierenden BRAF-Mutationen evaluiert.
TOP-ART (NCT PMO-1603)	Die Phase-II-Studie prüft bei Patienten aus dem MASTER-Programm, bei denen eine molekulargenetisch nachgewiesene Störung in der DNA-Reparatur vorliegt, die Therapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib in Kombination mit dem Medikament Trabectedin.
VICTORIA	In dieser randomisierten Studie wird die personalisierte Vitamin D-Ergänzung zur Vorbeugung bzw. Linderung von Müdigkeit bei Patienten mit Darmtumoren untersucht.



Gruppenbild vom DZG-Workshop „Science Communication“ im Februar 2020 am Nationalen Institut für Wissenschaftskommunikation (NaWik) in Karlsruhe. (© Ulrike Brandt-Bohne / NaWik)

Nachwuchsförderung im DKTK

Sprecherin: Prof. Dr. Mechthild Krause (Standort Dresden)

Die gute Ausbildung von Nachwuchswissenschaftlern und angehenden Onkologen von der Grundlagenforschung über die translationale Krebsforschung bis hin zur Übertragung neuer diagnostischer und therapeutischer Ansätze in die klinische Praxis ist dem DKTK ein wichtiges Anliegen. Durch verschiedene Angebote in der DKTK School of Oncology trägt das Konsortium zur Ausbildung und Weiterbildung von Nachwuchsforschern in der translationalen Krebsforschung bei.

In der School of Oncology profitieren die jungen Forscher von einem deutschlandweiten Netzwerk interdisziplinärer klinischer Kompetenzen, umfangreicher Expertisen auf dem Gebiet der onkologischen Grundlagenforschung sowie translationaler Forschungsinfrastrukturen an den DKTK Partnerstandorten. Im Fokus der DKTK Nachwuchsförderung stehen „Medical Scientists“, Wissenschaftler, die in der medizinischen Forschung tätig sind, und „Clinician Scientists“, Mediziner in der Facharztausbildung, die sowohl in der translationalen Forschung als auch in der Krankenversorgung tätig sind. Die in der DKTK School of Oncology aktiven Nachwuchs-Wissenschaftler und Ärzte arbeiten an translationalen Forschungsprojekten oder sind an klinischen Studien im DKTK beteiligt. Mit Stichtag 31.12.2020 gehörten 126 Nachwuchsforscher der DKTK School of Oncology an.

Das Programm der School of Oncology baut auf die Ausbildungsangebote der Graduiertenschulen am DKFZ und den DKTK Partnerstandorten auf. Mitglieder der School of Oncology haben zudem Zugang zum PostDoc-Netzwerk des DKFZ.

Karrierperspektiven für Nachwuchsforscher im Bereich patientenorientierte Krebsforschung

- An mehreren Standorten wurden Stipendien zur Forschungsfreistellung für Ärzte in der Facharztausbildung („protected time“) vergeben, damit sie sich einer zeitlich befristeten Forschungsarbeit widmen konnten.
- Am DKFZ in Heidelberg wurden zum 2. Mal Fellowships im Rahmen eines strukturierten Clinician Scientist-Programms ausgeschrieben.
- Eine neue DKTK Juniorgruppe für Translationale Radioimmuntherapie wurde am Partnerstandort Dresden annonciert.
- Zwei DKTK Nachwuchsgruppenleiterinnen gelang der nächste Karriereschritt: Dr. med. Marc Remke, Nachwuchsgruppe für Pädiatrische Neuro-Onkogenomik, trat zum 1.12.2020 die W2-Professur für Translationale Pädiatrische Hämatologie und Onkologie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf an; PD Dr. med. Malte von Bonin, Juniorgruppe Translationale Radioimmuntherapie, widmet sich als Oberarzt für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, seit 01.01.2021 primär der Patientenversorgung. Beide bleiben als forschende Ärzte mit dem DKTK weiter verbunden.

Förderangebote und Veranstaltungen im Jahr 2020

Die jährliche Cancer Core Europe **Summer School in Translational Cancer Research** stellt die Dialogplattform für DKTK Nachwuchswissenschaftler dar, um sich auf internationaler Ebene mit Onkologen, Krebsforschern und Vertretern führender Krebsgesellschaften zu aktuellen Themen der Krebsmedizin auszutauschen, sich weiterzubilden und Netzwerke auszubauen. Im Pandemiejahr 2020 fand im Oktober in Abwandlung eine virtuelle Keynote-Session mit vier renommierten Krebsforschern und Medizinerinnen statt: Núria López-Bigas aus Spanien, Jean-Charles Soria aus Frankreich, Emile E. Voest aus den Niederlande und Robert A. Weinberg aus den USA.

Basierend auf einer gemeinsamen Initiative der DZG nahmen DKTK Nachwuchswissenschaftler im März an einem 2,5-tägigen Workshop des Nationalen Instituts für Wissenschaftskommunikation (NaWik) in Karlsruhe zum Thema „**Science communication**“ teil. Inhalte umfassten: Warum Wissenschaftskommunikation wichtig ist, Kennen und Erreichen des Zielpublikums, Vermitteln von Kernbotschaften, Storytelling - über Wissenschaft auf eine fesselnde Art und Weise sprechen, mit klassischer Rhetorik überzeugen und das Einsetzen von Mimik und Gestik.



Im Dezember 2020 nahmen Fellows der School of Oncology an einem mehrtägigen Workshop zum Thema „How to establish your own lab“ teil. (© 2021 Schiller & Mertens, www.scientistsneedmore.de)

Für die Fortgeschrittenen unter den Fellows der School of Oncology wurde im Dezember ein mehrtägiger virtueller Workshop zum Thema „**How to establish your own lab**“ angeboten, der die Etablierung einer eigenen Arbeitsgruppe beleuchtete. Erarbeitet wurden Themen wie Selbst- und Zeitmanagement, Projektmanagement, Führung und Teamarbeit sowie Konfliktmanagement.



Interaktiver Workshop „Science Communication“ für DZG-Nachwuchswissenschaftler im Februar 2020 am Nationalen Institut für Wissenschaftskommunikation (NaWik) in Karlsruhe. (© Doreen Penso Dolfin / TLRC)

Um die Sichtbarkeit der DKTK Nachwuchsforscher zu erhöhen, wurde im Herbst 2020 mit dem Aufbau einer **Profildatenbank** auf der DKTK Webseite begonnen. Alle an der School beteiligten Fellows können eine Kurzbeschreibung ihrer Forschungsinteressen und Aktivitäten einstellen und damit ihre eigene Präsenz sowie Vernetzung fördern.

Im Vorjahr neu eingeführt wurde ein kompetitives Vergabeverfahren für **Reise- und Rotationsstipendien**. Diese ermöglichen kurzfristig und unkompliziert eine Teilnahme an wissenschaftlichen Konferenzen oder bis zu 3-monatige Forschungsaufenthalte in einem gastgebenden Labor. Zu Jahresbeginn 2020 konnten zwei Laborrotationen in die USA durchgeführt werden. Pandemiebedingt wurde das Modul in 2020 kaum genutzt.

Beispiele weiterer (zumeist virtueller) Veranstaltungen und Weiterbildungsangebote im Jahr 2020:

- DKTK Standort-Retreats
- Wissenschaftlicher standortübergreifender Retreat des DKTK
- *Young Investigator's Club* in Dresden
- *Munich Cancer Retreat* und *DKTK Munich Cancer Colloquiums*
- *Essener Translational Oncology Symposium (ETOS)*
- *Heidelberg Grand Rounds* und Initiativen des DKFZ PostDoc Networks
- *Career Days* am DKFZ zu den Themen “Bioinformatics und Big data”, “Career in Academia” und “Project Management”

Ziele 2021

- Etablierung einer neuen virtuellen Seminarreihe mit DKTK Forschern und Ärzten für DKTK Nachwuchswissenschaftler über den klinischen Bezug von Methoden aus dem Labor
- Ausbau DZG-übergreifender Weiterbildungsmaßnahmen im Bereich translationale Forschung
- Verstärkte Bewerbung und Öffnung standortübergreifender Weiterbildungsmaßnahmen für Nachwuchswissenschaftler
- Mehr Angebote für virtuelles Networking



Wissenschaftlicher DKTK Retreat (© DKFZ / DKTK)

Nationale und internationale Kooperationen und Vernetzung im DKTK

Im DKTK engagieren sich mehr als 1.000 Wissenschaftler an acht Standorten mit renommierten Universitätskliniken und Forschungszentren an gemeinsamen Forschungsprojekten zur translationalen Krebsforschung. Diese versucht, neue Ergebnisse aus der Grundlagenforschung effektiv mit der klinischen Krebsforschung zu verbinden – oder umgekehrt, unklare bzw. unerwartete Befunde in der Klinik, wie beispielsweise Nebenwirkungen von Arzneimitteln oder Auftreten von Resistenzen, nochmals im Detail im Labor zu analysieren (reverse Translation). Dies kann nur gelingen, wenn unterschiedliche Disziplinen eng zusammenarbeiten, Expertisen gebündelt und Synergien genutzt werden. Die Stärkung wissenschaftlicher Kooperationen, unterstützt durch effektive Kommunikationsprozesse und -strukturen, ist daher wesentlich für die erfolgreiche Entwicklung des DKTK und zählt zu den wichtigsten begleitenden Aufgaben der zentralen Koordinierungsstelle am DKFZ in Heidelberg.

Interdisziplinäre Vernetzung

Ein wichtiges Instrument zur Förderung der standortübergreifenden Zusammenarbeit innerhalb des DKTK ist das sogenannte Joint Funding-Programm, mit dem DKTK-weite Forschungsvorhaben und klinische Prüfungen gefördert werden, die sich im Rahmen eines kompetitiven Auswahlverfahrens durchsetzen. Unter bestimmten Voraussetzungen können auch externe Partner, die ergänzende Beiträge zur Unterstützung der Projekte leisten, mit einbezogen werden. Im Jahr 2020 konnten so sieben

neue studienbegleitende Forschungsprojekte und eine Strategische Initiative zur COVID-19-Forschung an den Start gehen. Der jährliche wissenschaftliche Retreat fand in diesem Jahr am 5. Oktober 2020 pandemiebedingt in einem virtuellen Format statt. Es nahmen 350 Teilnehmer aus allen DKTK Standorten teil, Hauptbeiträge betrafen die Vorstellung der in den Jahren 2019/2020 abgeschlossenen Projekte aus dem DKTK Joint Funding-Programm, Beiträge zu aktuell publizierten wissenschaftlichen Ergebnissen, Entwicklungen der DKTK Plattformen und Infrastrukturen sowie eine Einführung in das Strategiekonzept des DKTK für die dritte Forschungsperiode 2021 – 2025.

Zusammenarbeit und Ausbau der DKTK Forschungsstrukturen mit externen Partnern

Für DKTK Wissenschaftler und zunehmend auch für externe Kooperationspartner wurden gemeinsam nutzbare Forschungsinfrastrukturen und Plattformen etabliert, die speziell für kooperative Projekte entwickelt wurden. Ein Beispiel ist die CCP. Im Jahr 2019 machte die von der Deutschen Krebshilfe geförderte Anbindung der IT-Plattform der CCP an Comprehensive Cancer Center (CCC)-Standorten in Deutschland, die nicht Teil des DKTK sind, weitere Fortschritte. So wurde der erste sogenannte Brückenkopf außerhalb des DKTK in Hamburg installiert. Brückenköpfe stellen die Schnittstelle zwischen den an den Standorten verbleibenden Forschungs- und Patientendaten, wie Biobanken und Tumordokumentation, und den Forschungspartnern dar.

Inzwischen ist das föderierte Datenhaltungskonzept der CCP-IT von mehreren großen nationalen IT-Initiativen übernommen worden. So wurden wichtige Entwicklungen in die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderte MII übernommen, was von der Lagerung, Identifikation, Auswahl, Integration bis hin zur Analyse klinischer Daten reicht. Schließlich spielte die CCP-IT des DKTK eine tragende Rolle im Rahmen des Deutschen Humangenom-Phenom-Archivs (GHGA), dem nNGM Lungenkrebs sowie beim Aufbau eines IT-Entwicklungszentrums in der vom BMBF geförderten GBA.

Sehr dynamisch schreitet auch die Weiterentwicklung der DKFZ / DKTK Joint Imaging-Plattform (JIP) voran, einer einzigartigen IT-Infrastruktur, die auf der dezentralen Auswertung von Algorithmen zur Analyse medizinischer Bildgebungsverfahren basiert, dem sogenannten „federated learning“. Dieses Verfahren wird bereits in mehreren DKTK Forschungsprojekten eingesetzt, hat aber auch großen Anklang in nationalen und europäischen Forschungsverbünden gefunden, beispielsweise dem RACoon-Netzwerk der radiologischen Abteilungen aller deutschen Universitätskliniken (www.netzwerk-universitaetsmedizin.de/projekte/racoon) und der Cancer Core Europe (CCE) DART-Initiative von sieben großen europäischen Krebszentren (www.cancercoreeurope.eu).

Das DKTK versteht sich seit seiner Gründung als Treiber auf dem Gebiet der personalisierten Krebsforschung. Kernaktivitäten sind dabei das MASTER-Programm (Molecularly Aided Stratification for Tumor Eradication Research) und das INFORM-Programm (INdividualized Therapy FORe Relapsed Malignancies in Childhood), in denen standardisierte Protokolle und Abläufe zur tiefgreifenden molekulargenetischen Analyse von Tumorpatienten etabliert wurden, die weitere Informationen über die Diagnose und neuartige Therapieoptionen liefern können. Im Zentrum dieses Verfahrens stehen sogenannte Molekulare Tumor Boards (MTB), die zusammengesetzt aus hochqualifizierten Wissenschaftlern und Ärzten eine Voraussetzung dafür sind, die komplexen molekularen Daten individueller Tumorgenome im Gesamtkontext korrekt zu interpretieren und mögliche Therapieoptionen abzuleiten. Das DKTK trägt, zusammen mit dem DKFZ und dem NCT, aufgrund langjähriger Erfahrungen in diesem Bereich wesentlich zur Entwicklung von MTBs bei, die diese kritischen Analysen auf höchstem Qualitätsniveau durchführen können. Inzwischen haben sich 20 Krebszentren aus dem gesamten Bundesgebiet zu einer Harmonisierung der Berichterstattung in der Präzisionsonkologie bereiterklärt. Unter Federführung des DKTK fand dazu im Juli 2020 der erste HARPOON (HARmonization of Reporting in PrecisiOn Oncology)-Workshop statt.

(© AdobeStock / kasto)





Mit HARPOON (Harmonization of Reporting in PrecisiOn Oncology) fand 2020 der erste DKTK Workshop zur Harmonisierung molekularer Tumorboards in Deutschland statt.

Zusammenarbeit mit Pharmaindustrie

Die DKFZ-Bayer Allianz förderte in 2020 ein gemeinsames Projekt an einem DKTK Partnerstandort. Dabei geht es um die Validierung neuer möglicher Angriffsziele, sogenannte „Targets“, bei Hirntumoren. DKFZ / DKTK Professor Björn Scheffler, Direktor der DKFZ-Abteilung für Translationale Neuroonkologie am DKTK Partnerstandort Essen/Düsseldorf, und sein Kollege Prof. Martin Glas, Facharzt für Neurologie und Hirntumorspezialist am Universitätsklinikum Essen, fanden heraus, dass die molekularen Profile von routinemäßig entferntem Tumorgewebe zu denen von im Gehirn nach einer Operation verbleibenden Residualzellen ganz spezifische Unterschiede aufweisen. Sie entdeckten vielversprechende neue Target-Kandidaten, mit denen diese residualen Tumorzellen gezielt bekämpft und damit ein Rezidiv nach einer Operation verhindert werden könnte. Diese Target-Kandidaten werden in Zusammenarbeit mit Bayer gezielt auf eine Eignung als neues Angriffsziel für eine Medikamentenentwicklung validiert.

Ebenfalls im Jahr 2020 gründeten das DKFZ und der DKTK Standort Tübingen mit der Universität Tübingen und dem Investor Cullinan Oncology, LLC, in den USA die Firma Cullinan Florentine, die sich speziell auf einen im Rahmen von DKTK entwickelten bispezifischen Antikörper zur Behandlung von Patienten mit AML konzentriert. Dies setzt die erfolgreichen Arbeiten des Standortes Tübingen fort, der bereits 2019 in Zusammenhang mit der Herstellung von bispezifischen Antikörpern mit der südkoreanischen Firma ABL-Bio einen attraktiven Kooperationsvertrag abschließen konnte. Schließlich wurden zwei Patentfamilien in Zusammenhang mit dem Einsatz molekularer Bildgebung zur Unterstützung von Operationen der Prostata an die australische Firma Telix Pharmaceuticals Ltd. lizenziert.

Internationale Kooperationen und Austausch

Das DKTK steht in engem Kontakt mit dem europäischen Netzwerk CCE, der European Academy of Cancer Sciences (EACS) und weiteren Organisationen und war unter anderem bei der Erstellung der EU Cancer Mission beteiligt. Darüber hinaus haben sich mehrere DKTK Forschungsprogramme an internationale Forschungsnetzwerke angeschlossen. So arbeitet das Radioonkologie-Programm vermehrt mit dem europäischen Netzwerk für Partikeltherapie der European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) zusammen. An dem INFORM-Programm zur molekular-genetischen Analyse von pädiatrischen Tumoren nehmen inzwischen 12 Länder teil.

Zusammenarbeit mit Zulassungsbehörden

Das PEI unterstützt als Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel Forscher und Kliniker des DKTK mit regulatorischer Expertise bei der Überführung von Forschungsergebnissen in die klinische Prüfung am Menschen. Pandemiebedingt konnten im Jahr 2020 keine gemeinsamen Workshops wie in den vergangenen Jahren stattfinden, in denen Experten der beiden Bundesoberbehörden, PEI und BfArM, Auskunft darüber geben, was Wissenschaftler und Ärzte bei der Genehmigung klinischer Prüfungen und für die Zulassung von Arzneimitteln und Medizinprodukten beachten müssen. Auch im Jahr 2020 wurden forschende Ärzte und Wissenschaftler im DKTK, die eine klinische Studie planen, durch wissenschaftliche Beratungsgespräche zu produktspezifischen Fragestellungen unterstützt. Die Zusammenarbeit mit dem PEI wird wegen des großen Anklangs auch in den nächsten Jahren fortgesetzt.

Vernetzung und Kooperationen mit wesentlichen Entscheidungsträgern der Krebsforschung und klinischen Versorgung

Das DKTK hat sich zu einem aktiven Treiber und Kristallisationspunkt in Zusammenhang mit der weiteren Entwicklung der Krebsforschung in Deutschland entwickelt. Ein Beispiel ist die vom BMBF in 2019 initiierte Nationale Dekade gegen Krebs, in der wichtige Entscheidungsträger aus Politik, Krebsforschung, Forschungsförderung, Gesundheitswesen, Wirtschaft und Gesellschaft ihre Expertisen zu wirksamen Strategien im Kampf gegen Krebs bündeln und in entsprechenden Maßnahmen systematisch umsetzen. Neben dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) zählt beispielsweise das DKFZ/NCT/DKTK zu den vielen Partnern. Dabei engagieren sich DKTK Vertreter in zahlreichen Arbeitsgruppen und Forschungsinitiativen sowie dem Strategiekreis der Nationalen Dekade gegen Krebs. So ist der Wissenschaftliche Vorstand des DKFZ und Sprecher des DKTK, Prof. Michael Baumann, unter anderem Ko-Vorsitzender dieses Strategiekreises. Darüber hinaus sind DKTK Wissenschaftler auch in die weitere Gestaltung der Ende 2019 ausgeschriebenen Erweiterung der NCTs auf insgesamt sechs Standorte involviert, ebenso wie in den Aufbau des Nationalen Krebspräventionszentrums, eine strategische Partnerschaft von DKFZ und Deutscher Krebshilfe.



ZWEI VON ZEHN – UNSERE ERGEBNISSE



Die wichtigsten Ergebnisse aus zwei Jahren Nationale Dekade gegen Krebs auf einen Blick (© BMBF – Nationale Dekade gegen Krebs)

Zusammenarbeit mit den Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung

Wesentliches Ziel des Gesundheitsforschungsprogramms der Bundesregierung ist es, die Volkskrankheiten wirksamer bekämpfen zu können. Mit dem Aufbau der DZG haben Bund und Länder dafür die Voraussetzungen geschaffen.

Die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung sind langfristig angelegte, gleichberechtigte Partnerschaften von außer-universitären Forschungseinrichtungen, wie beispielsweise Helmholtz-, Max-Planck- und Leibniz-Instituten und Universitäten mit Universitätskliniken. Das DKTK ist eines der sechs DZG, die in den Jahren 2009 bis 2012 auf Initiative des Bundesforschungsministeriums ins Leben gerufen wurden. Sie bündeln vorhandene Kompetenzen und leisten so einen maßgeblichen Beitrag zur Schließung von Wissenslücken und zur Verbesserung von Prävention, Diagnose und Therapie der häufigen Krankheitsbilder. Die Zentren widmen sich folgenden Krankheiten: Krebs (DKTK), Diabetes (DZD), Herz-Kreislauf-Erkrankungen (DZHK), Infektionskrankheiten (DZIF), Lungenerkrankungen (DZL) und neurodegenerativen Erkrankungen (DZNE). Zwei weitere Zentren für Kinder- und Jugendgesundheit und für Psychische Gesundheit sind in Gründung.

Die strategische Zusammenarbeit der führenden Forscherinnen und Forscher in den DZG stärkt den Wissenschaftsstandort Deutschland im internationalen Wettbewerb und erhöht dessen Attraktivität für den wissenschaftlichen Nachwuchs im In- und Ausland deutlich. Die Bündelung verschiedener Disziplinen und Kompetenzen führte bereits zu einer deutlich erhöhten internationalen Sichtbarkeit der translationalen, klinisch-anwendungsorientierten Forschung in Deutschland.

Die sechs DZG arbeiten von Beginn an eng zusammen, um Erfahrungen auszutauschen und Synergien zu nutzen. In den DZG-Foren (vier Sitzungen im Jahr 2020) und einer Vielzahl an Treffen der verschiedenen Arbeitsgruppen steht die strategische Weiterentwicklung und Zusammenarbeit der DZG im Fokus. In den vergangenen Jahren wurde die DZG-übergreifende Zusammenarbeit weiter ausgebaut und u. a. Arbeitsgruppen für Biobanking, KI (Künstliche Intelligenz / Artificial Intelligence, AI), Datenmanagement, Nachwuchsförderung, Öffentlichkeitsarbeit, Prävention, Globale Gesundheit und Regulatorische Aspekte klinischer Studien (Akteursfähigkeit) aufgebaut. Ende 2020 wurde ein Strategiepapier für die zukünftige Zusammenarbeit der DZG und zum Einsatz von Fördermitteln verabschiedet.

2020 haben die DZG verschiedene Corona-Projekte gemeinsam durchgeführt – beispielsweise den Aufbau einer europaweiten Datenbank zur Erfassung von klinischen Daten und Biomaterialien von Patientinnen und Patienten mit COVID-19, die eine wichtige Grundlage für Forschungsprojekte darstellt. Im Rahmen der Nachwuchsförderung wurde im Jahr 2020 gemeinsam mit dem Nationalen Institut für Wissenschaftskommunikation

Das DKTK in der Öffentlichkeit

Nicht nur die Wissenschaftler stellen sich Fragen rund um das Thema Krebsforschung – sondern auch die breite Öffentlichkeit: An welchen Ansätzen wird aktuell für eine bessere Behandlung von Krebs gearbeitet? Wo wird in Deutschland geforscht? Was genau bedeutet „translationale Krebsforschung“ und wieso ist

Über die Webseite, Soziale Medien, durch Pressemeldungen, Artikel in Magazinen und den DKTK Newsletter möchte die Presse- und Koordinierungsstelle des DKTK sowohl ihre Fachcommunity als auch die interessierte Öffentlichkeit regelmäßig über Forschungsprojekte und klinische Studien, aktuelle Forschungsergebnisse sowie Auszeichnungen und Veranstaltungen informieren. Dafür standen DKTK Wissenschaftler und -Ärzte auch 2020 als Experten für Medien und (Online-) Konferenzen zur Verfügung. Die Forschung des DKTK wurde im Laufe des Jahres in etwa 800 Medienbeiträgen aufgegriffen, darunter auch große Publikums- und Leitmedien wie die Frankfurter Allgemeine Zeitung (FAZ).



(© Carina Kircher / DKTK)

Vernetzt auf Twitter

Das soziale Netzwerk Twitter bot der DKTK Wissenschaftsgemeinschaft gerade zu Zeiten der Pandemie eine zusätzliche Möglichkeit, Informationen zu verbreiten, sich auszutauschen, zu vernetzen und in den direkten Dialog zu treten. Entsprechend wuchs auch die Anzahl der Follower stetig an. Per Twitter teilte die Koordinierungsstelle aktuelle Meldungen rund um die translationale Krebsforschung der verschiedenen Standorte.

es wichtig, dass Wissenschaftler im Labor und Ärzte in der Klinik Hand in Hand arbeiten? Darüber informiert das DKTK auch im Jahr 2020 mit seiner Öffentlichkeitsarbeit und gewährt dadurch Einblick in die Zusammenarbeit und Projekte der verschiedenen Partner.

Jahresbericht im kompakten Format

Dieses Jahr erscheint bereits zum dritten Mal der auf die Öffentlichkeit zugeschnittene DKTK Jahresbericht im schlanken Broschüren-Format. Erfolge und Highlights der translationalen Krebsforschung sind hier genauso enthalten wie ein Überblick der Entwicklungen und Ziele der verschiedenen Forschungsprogramme, weitere Zahlen und Fakten aus dem Jahr 2020 und die Profile der acht DKTK Standorte. Neben der Druckversion ist der Bericht seit 2018 auch zum Download als PDF-Datei auf der DKTK Website zu finden.



Cover des DKTK Jahresberichts 2019

Krebs und andere Volkskrankheiten

Die sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung festigten 2020 ihre Zusammenarbeit – auch in der Öffentlichkeitsarbeit und gaben gemeinsam spannende Einblicke in die translationale Forschung von Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Lungenkrankheiten, Neurodegenerativen Erkrankungen, Infektionskrankheiten und Diabetes. Unter dem Motto „Forschen für Gesundheit“ erscheint seit 2019 zweimal im Jahr das gemein-



same Magazin „SYNERGIE“. Jede Ausgabe widmet sich dabei einem bestimmten Themenschwerpunkt: Im Frühjahr 2020 lautete dieser „Die Krankheit erkennen“ und im Herbst „Beschwerden lindern – Krankheiten bekämpfen“.



Unter dem Namen „SYNERGIE“ erscheint seit 2019 das gemeinsame Magazin der DZG. (© DZG)

Seit Mitte April 2020 haben die DZG zudem eine gemeinsame Website, auf welcher die Beiträge aller bisherigen SYNERGIE-Ausgaben zu finden sind. Interessierte haben hier nicht nur die Möglichkeit, sich die Artikel online durchzulesen, sondern können die gedruckte Ausgabe kostenlos abonnieren. Die für das Magazin erstellten Inhalte wurden zudem erstmals auch zusätzlich regelmäßig auf den Social-Media-Kanälen Facebook und Instagram veröffentlicht.

Fachveranstaltungen – dieses Jahr virtuell

Im Jahr 2020 wurden aufgrund der Corona-Pandemie viele nationale und internationale Fachtagungen und Konferenzen abgesagt oder auf die Folgejahre verschoben. Mit der Zeit etablierten sich jedoch neue Formate, entweder komplett virtuell oder als Hybrid-Veranstaltung, um den wissenschaftlichen Austausch wiederzubeleben. Auch die Forscher des DTK präsentierten ihre Ergebnisse online, sowohl in den jeweiligen Standortretreats, dem übergreifenden Wissenschaftlichen DTK Retreat im Oktober und weiteren Symposien und Onlinekonferenzen, beispielsweise der Deutsche Krebskongress (DKK), Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), das 66th RRS Annual Meeting (Radiation Research Society) und der ESMO I-O Congress (European Society for Medical Oncology Immuno-Oncology).



Wissenschaftlicher DTK Retreat am 5. Oktober 2020: Etwa 350 DTK Wissenschaftler aus allen Partnerstandorten folgten den Vorträgen im Laufe des Tages, während die Mitglieder des DTK Lenkungsausschusses die verschiedenen Sessions vom DKFZ in Heidelberg aus moderierten. (© DTK)

DKTK Höhepunkte des Jahres 2020

JANUAR

Helmholtz-Validierungs-Fonds: Zwei Projekte erhalten Förderung

Mit dem Helmholtz-Validierungsfonds (HVF) unterstützt die Helmholtz-Gemeinschaft seit 2011 Vorhaben, die die Lücke zwischen Forschungsergebnissen und deren marktfähigen Anwendungen angehen. Jedes Jahr werden etwa drei bis sechs Projekte ausgewählt. In 2020 war zum vierten Mal DKFZ / DKTK Professor Helmut Salih mit seinem Antrag „Colomab“ erfolgreich: Ziel des Tübinger Projektes ist es, gemeinsam mit Prof. Gundram Jung, einen neuartigen, optimierten bispezifischen CD276xCD3-Antikörper mit der Bezeichnung CC-3 zur Behandlung von Darmkrebs und anderen soliden Tumoren zu entwickeln.

Gemeinsam gegen Volkskrankheiten: DZG-Symposium in Dresden

Am 21. Januar 2020 fand das zweite gemeinsame Symposium der in Dresden angesiedelten DZG – dem DKTK, dem Deutschen Zentrum für Diabetesforschung (DZD), dem Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) und dem Paul Langerhans Institut Dresden (PLID) – zur Förderung der lokalen Vernetzung statt.

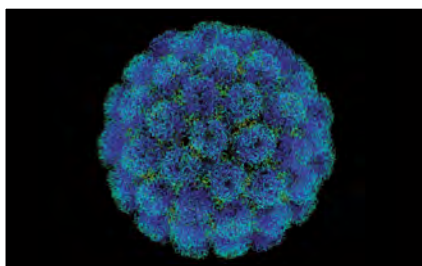


V.l.n.r.: Prof. Michele Solimena (PLID), Dr. Florian Jug (MPI-CBG), Dr. Annerose Beck (SMWK), Prof. Mechthild Krause (DKTK), Prof. Martin Hrabě de Angelis (DZD) und Prof. Gerd Kempermann (DZNE). (© Frank Möller / PLID)

FEBRUAR

Studie zu bösartigem Hautkrebs: Gefundene Abwehrzellen ermöglichen bessere Vorhersage

Das Merkelzellkarzinom ist eine bösartige Form des Hautkrebses, die oft einen gravierenden Verlauf nimmt. Betroffen sind in erster Linie hellhäutige ältere Menschen, die im Lebensverlauf starker UV-Strahlung ausgesetzt waren. Von der gängigen Therapie profitiert leider nur die Hälfte der Betroffenen. Ein Forscherteam um DKFZ / DKTK Professor Jürgen Becker haben an der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen (UDE) untersucht, wie besser eingeschätzt werden kann, wem eine Immuntherapie helfen könnte.



Das Polyomavirus ist ein Auslöser des Merkelzellkarzinoms. (© Phoebus87 / Wikimedia)

Deutscher Krebspreis für Andreas Trumpp

Krebsstammzellen bei verschiedenen Krebsarten identifizieren, ihre Schwachstellen aufspüren und mit diesen Erkenntnissen die Ausbreitung und Therapie-resistenz von Tumoren eindämmen – das sind die Ziele, die DKFZ Abteilungsleiter und DKTK Wissenschaftler Prof.



Andreas Trumpp mit seiner Forschung verfolgt. Für seine wegweisenden Arbeiten auf diesem Gebiet wurde der Wissenschaftler am 19. Februar beim Deutschen Krebs-

kongress mit dem Deutschen Krebspreis in der Sparte „Experimentelle Forschung“ ausgezeichnet.

Die bislang vollständigste Landkarte des Krebserbgs veröffentlicht

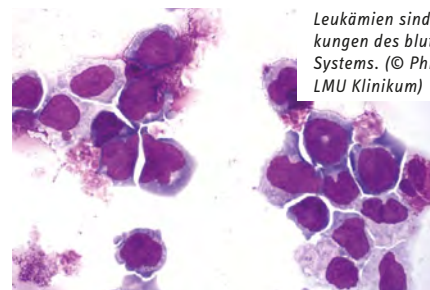
Die große Hoffnung der Präzisionsonkologie ist es, Krebspatienten basierend auf der Analyse ihres Tumorerbgs wirksame Medikamente und Therapien empfehlen zu können. Solchen Empfehlungen müssen sorgfältige vergleichende Analysen zugrunde liegen, die auf den Genomdaten tausender Patienten beruhen. Das ist das Ziel der „Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes“ (PCAWG)-Initiative. An dieser Metaanalyse aller Mutationen in mehr als 2600 Tumorgenomen von 38 verschiedenen Krebsarten sind rund 1.300 Forscher beteiligt – auch von DKFZ und DKTK.¹



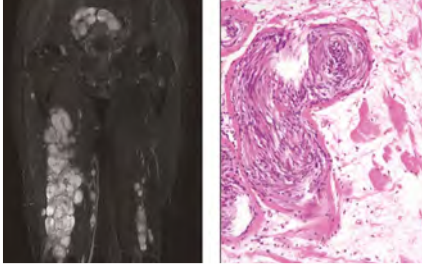
MÄRZ

Neuer Ansatz in der Leukämieforschung: Zuckerentzug stoppt die Entartung von Blutzellen

Leukämie entsteht durch die unkontrollierte Vermehrung unreifer Blutzellen. Das Zellwachstum benötigt viel Energie, die vor allem durch den Zuckerstoffwechsel bereitgestellt wird. Münchner Forschern vom LMU Klinikum und DKTK ist es nun in einem von der Wilhelm-Sander-Stiftung geförderten Forschungsprojekt gelungen, die Vermehrung unreifer Blutzellen durch einen Eingriff in deren Stoffwechsel zu hemmen. Sie konnten zeigen, dass der Funktionsverlust eines bestimmten Gens zu einer verstärkten Zuckerabhängigkeit von Leukämiezellen führt und ihr Wachstum durch einen Hemmstoff gestoppt werden kann.



Leukämien sind Erkrankungen des blutbildenden Systems. (© Philipp Greif / LMU Klinikum)



Nervenscheidentumoren sind seltene, meist gutartige Tumoren. (© NCT Heidelberg)

Schlüsselmerkmal erleichtert Diagnose und Therapie einer Form des Nervenscheidentumors

Nervenscheidentumoren sind nicht nur selten, sondern auch vielfältig und häufig schwer behandelbar. Mittels molekularer Analysen konnten Wissenschaftler und Ärzte nun eine Erbgutveränderung identifizieren, die sich dazu eignet, eine bestimmte Unterform der Nervenscheidentumoren zu bestimmen. Das betroffene Gen ist unter dem Namen ERBB2 oder HER2 bislang vor allem bei Brustkrebs bekannt. Für eine Patientin im DKFZ/ NCT/DKTK MASTER-Programm eröffnete die Diagnose der Genveränderung bereits eine neue Behandlungsoption.

APRIL

Hirntumore bei Kindern: Erblicher Gendefekt bringt die Eiweißregulation aus dem Gleichgewicht

Bei einem bestimmten Typ von Medulloblastomen – gefährlichen Hirntumoren bei Kindern – sind die Ursachen in 40 Prozent aller Fälle angeboren. Das zeigt eine aktuelle Genomanalyse von Wissenschaftlern des Hopp-Kindertumorzentrum (KITZ) und des DKTK, des Europäischen Laboratoriums für Molekularbiologie (EMBL) und zahlreichen Kollegen weltweit in einer Nature-Publikation. Eine besondere Rolle spielt dabei ein genetischer Defekt, der bei 15 Prozent dieser Kinder auftritt und dazu führt, dass die Produktion und der Abbau von Eiweißen aus dem Gleichgewicht geraten. Die Wissenschaftler vermuten jetzt, dass Störungen im Proteinhaushalt auch bei anderen Tumorarten eine bislang unterschätzte Ursache sein könnten.

Corona-Pandemie: Wissens- und Erfahrungsaustausch führender europäischer Krebszentren

Krebspatienten sind in Folge ihrer Erkrankung und deren Behandlung für Infektionen besonders gefährdet. Aufgrund der rasanten Ausbreitung des Coronavirus in Europa standen Krebszentren innerhalb kurzer Zeit vor der Herausforderung, das Infektionsrisiko für diese Patienten zu minimieren und gleichzeitig die Versorgung mit den notwendigen Behandlungen nicht zu beeinträchtigen. Sieben führende europäische Krebszentren, die Teil des Cancer Core Europe (CCE)-Netzwerkes sind, darunter das DKFZ gemeinsam mit dem NCT Heidelberg, veröffentlichten ihre Erfahrungen und getroffenen Maßnahmen im Zuge der Pandemie.



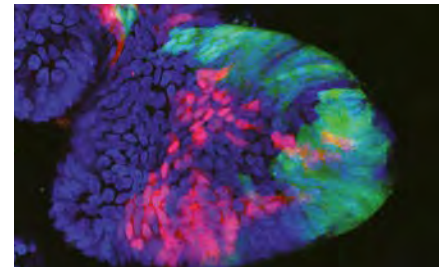
(© NCT Heidelberg / Philip Benjamin)

MAI

Mit Mini-Därmen funktionelle Unterschiede und Schwachstellen von Darmkrebs aufspüren

Darmkrebs zeichnet sich unter anderem dadurch aus, dass es große Unterschiede zwischen den Tumoren einzelner Patienten gibt – auf genetischer Ebene und daher auch beim Ansprechen auf die Therapie. Forscher um den Frankfurter DKTK Nachwuchsgruppenleiter Dr. Henner Farin haben eine Methode entwickelt, um diese Unterschiede besser identifizieren zu können: Sie nutzen für ihre Untersuchungen im Labor gezüchtete Mini-Därme, um unter Bedingungen zu arbeiten, die denen im Patienten möglichst nahekommen.

An diesen „Organoiden“ führen sie eine Vielzahl von parallelen Experimenten durch, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erhöht.



Mit „Mini-Därmen“, sogenannten Organoiden, können individuelle Tumoren untersucht werden. (© Henner Farin / DKTK)

JUNI

„Explosion im Krebsgenom“ viel häufiger als angenommen

Chromothripsis ist eine Form der Genominstabilität, bei der ein oder einige wenige Chromosomen in einem vermutlich einmaligen katastrophalen Ereignis geradezu „explodieren“. Die Chromothripsis tritt nach bisheriger Meinung zu Beginn der Tumorentwicklung auf und spielt eine wichtige Rolle bei der Krebsentstehung. Galt das Phänomen bislang als eher selten, so zeigten Wissenschaftler im DKFZ, DKTK und NCT nun, dass Chromothripsis bei nahezu der Hälfte aller Tumoren nachweisbar ist.



Steuerelement in Krebszellen entdeckt



Prof. Dr. Sven Diederichs (© Universitätsklinikum Freiburg)

Ein neu entdecktes Molekül steuert die Herstellung von Erbgut-Bausteinen und ist damit für die Vermehrung von Krebszellen wesentlich, wie Forscher um Prof.

Sven Diederichs am Universitätsklinikum Freiburg, DKFZ und DTKK in Nature Communications zeigen.

JULI

HARPOON: DTKK Workshop zur Harmonisierung molekularer Tumorboards

Am 9. und 10. Juli 2020 fand mit HARPOON (HARmonization of Reporting in PrecisiOn Oncology) der erste DTKK Workshop zur Harmonisierung molekularer Tumorboards unter Leitung der MASTER-Programm-Koordinatoren statt. Hierbei kamen mehr als 130 Akteure aus 20 nationalen Krebszentren – darunter alle Standorte des DTKK und zahlreiche Comprehensive Cancer Centers, aber auch außeruniversitäre Einrichtungen – virtuell zusammen, um sich zur klinischen Bewertung der molekularen Profile von Krebserkrankungen auszutauschen.¹

Überlange Proteine können Krebs auslösen

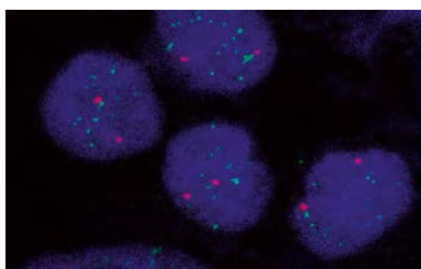
Wird ein Protein durch eine Genveränderung zu lang, kann das die Entstehung von Krebs begünstigen, wie Prof. Sven Diederichs und weitere Wissenschaftler vom Universitätsklinikum Freiburg sowie von DKFZ und DTKK erstmals zeigen. Sie identifizierten und analysierten 3.412 solcher Veränderungen aus 62 unterschiedlichen Tumorarten und machten die Daten für andere Forschende öffentlich zugänglich.

SEPTEMBER

CancerCirculome: Neuer ERC Starting Grant an der Charité

Die Mechanismen der Krebsentstehung und des Voranschreitens der Krankheit noch besser zu verstehen, das hat sich ein Team um den Kinderonkologen und Privatdozent Dr. Anton G. Henssen vorgenommen. Der DTKK Wissenschaftler des

Experimental and Clinical Research Center (ECRC), einer gemeinsamen Einrichtung der Charité – Universitätsmedizin Berlin und des Max-Delbrück-Centrums für Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft (MDC), vermutet treibende Kräfte auf Ebene der genomischen Anpassung. Ziel des Vorhabens CancerCirculome ist es, mehr über zirkuläre DNA – ringförmige Erbgutteile, die außerhalb der Chromosomen in Zellen vorliegen – herauszufinden, um deren krebszellen-spezifische Merkmale für Therapie, Diagnose oder klinische Prognosen zu nutzen.



Fluoreszenz-markierte zirkuläre DNA (grün) in Zellkernen (blau) von Tumorzellen. (© Anton Henssen / Charité)

ERC Starting Grant an Nachwuchswissenschaftler

Die Fördermittel des Europäischen Forschungsrats (ERC) gelten als „Ritterschlag“ für Wissenschaftler aller Karrierestufen. Mit seinen „Starting Grants“ will der ERC exzellenten Nachwuchswissenschaftlern den Weg in eine unabhängige Karriere ebnen. Dieses Jahr erhält auch Darjus Tschaharganeh, Wissenschaftler am DKFZ und des DTKK die renommierte Förderung. Sein Plan: Die Bedeutung von veränderten Chromosomenzahlen in der Krebsentstehung und Krebstherapie zu entschlüsseln.



OKTOBER

Welche Rolle spielen T-Zellen bei der SARS-CoV-2-Virusabwehr?

Der Arbeitsgruppe von Prof. Juliane Walz in der DTKK Klinischen Kooperati-

onseinheit Translationale Immunologie (KKE) am Universitätsklinikum Tübingen und der Abteilung für Immunologie des Tübinger Interfakultären Instituts für Zellbiologie von DKFZ / DTKK Professor Helmut Salih, ist es gelungen, die Zielstrukturen (T-Zell-Epitope) für eine T-Zellantwort gegen SARS-CoV-2 zu identifizieren. Für die in Nature Immunology publizierte Arbeit wurden insgesamt mehr als 180 Probanden nach überstandener COVID-19-Erkrankung untersucht. Die im Rahmen der Studie identifizierten T-Zell-Epitope ermöglichten den Nachweis, dass bei 100 Prozent der Patienten nach Infektion T-Zell-Immunantworten gegen SARS-CoV-2 erfolgt sind.¹

Wissenschaftlicher DTKK Retreat

Der Wissenschaftliche DTKK Retreat fand 2020 erstmals in einem virtuellen Format statt. Dennoch folgten mehr als 350 DTKK Wissenschaftler aus allen Partnerstandorten den Vorträgen im Laufe des Tages. Die Mitglieder des DTKK Lenkungsausschusses moderierten die verschiedenen Sessions über erfolgreich abgeschlossene Forschungsprojekte und Studien, neuste Publikationen, Forschungsinfrastrukturen sowie DTKK Zukunftspläne vom DKFZ in Heidelberg aus.



Wissenschaftlicher DTKK Retreat 2020 (© DTKK)

Bauchspeicheldrüsenkrebs: Subtypen mit unterschiedlicher Aggressivität entdeckt

Tumoren der Bauchspeicheldrüse sind besonders gefürchtet. Sie werden meist spät entdeckt und die Sterblichkeit ist hoch. Bislang gab es kaum Ansatzpunkte für eine gezielte und personalisierte Therapie. Wissenschaftlern im DKFZ, DTKK und im Heidelberger Institut für

Stammzelltechnologie und Experimentelle Medizin (HI-STEM gGmbH) um Prof. Andreas Trumpp ist es erstmals gelungen, zwei unterschiedlich aggressive Subtypen des Pankreaskarzinoms zu definieren. Damit liefern sie neue Erkenntnisse zum Ursprung der Tumoren. Auf diesen Ergebnissen könnte möglicherweise die Entwicklung gezielter, auf Subtypen ausgerichteter Therapien aufbauen.



Bauchspeicheldrüsenkrebs (© Scientific Animations Inc./ Wikimedia Commons)

NOVEMBER

FlexTrack – neue Ansätze der Tumorentstehung

Forscher der Universitätsklinik Essen und der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen, darunter DKFZ / DTKK Professor Björn Scheffler, sowie der Bremerhavener Firma ZytoVision GmbH haben ihr gemeinsames Projekt „Flex-Track (FISH for multiplexed cell Tracking)“ gestartet. Dieses wurde im Rahmen der Förderinitiative Zentrales Innovationsprogramm Mittelstand beantragt und wird aus Mitteln des Bundesministeriums für Wirtschaft und Energie (BMWi) unterstützt. Ziel des dreijährigen Projektes ist die Entwicklung eines innovativen Detektionsverfahrens zum visuellen Nachweis von Tumorzellen in Gewebeschnitten für vielfältige Anwendungsmöglichkeiten auf dem Gebiet der Tumor- und Stammzellforschung.

Von der Blockade zum Treibstoff: Milchsäure als Angriffspunkt für die Blutkrebs-Behandlung

Die AML ist die häufigste Blutkrebsform bei Erwachsenen – und schwer zu therapieren. Selbst nach einer Stammzelltransplantation kehrt die Erkrankung bei der Hälfte aller Betroffenen zurück. Nun konnten Forscher des Universitätsklinikums Freiburg und DTKK unter Prof. Robert Zeiser in Zusammenarbeit mit dem Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik zeigen, dass die Tumorzellen mithilfe von Milchsäure die körpereigene Immunantwort ausbremsen und wie Natrium-Bicarbonat (NaBi) diese Blockade in Treibstoff für die Bekämpfung der Tumorzellen umwandelt.



Algorithmen teilen statt Daten

Die „Joint Imaging Platform“ – kurz JIP – ist eine flexible dezentrale Analyseplattform für medizinische Bilder. JIP wurde von Wissenschaftlern des DKFZ und DTKK in Heidelberg zunächst für die DTKK Standorte entwickelt und soll institutsübergreifende Bildgebungsprojekte erleichtern und dazu beitragen, die technischen und rechtlichen Herausforderungen, die mit der gemeinsamen Nutzung von Bilddaten verbunden sind, besser zu meistern. Das Besondere an der im DKFZ entwickelten Plattform: Alle Bilddaten verbleiben an ihrer ursprünglichen Institution – geteilt werden die Analyse-Algorithmen.



DKFZ Wissenschaftler haben mit der JIP eine flexible, dezentrale Analyse-Plattform für medizinische Bilddaten entwickelt. (© Tobias Schwerdt / DKFZ)

DEZEMBER

Behandlung von Blutkrankheiten: Immun-Mechanismus entdeckt

Forschende am DTKK Partnerstandort Essen/Düsseldorf und der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen (UDE) haben einen neuen Mechanismus im menschlichen Immunsystem erklären können: Transplantierte Immunzellen können bösartige Krebszellen umso besser identifizieren und besiegen, wenn die in der Studie untersuchten HLA-DP-Moleküle von Erkranktem und Spenderperson unterschiedlich, dabei aber möglichst ähnlich sind. Weiterhin wiesen sie nach, dass Immunzellen effektiver werden können, wenn ein in den Zellen befindliches Protein, HLA-DM, das mit HLA-DP Wechselwirkungen hat, ausgeschaltet worden ist.

Krebsforscher erhält Leibniz-Preis

Prof. Jürgen Ruland vom Klinikum rechts der Isar der TUM am DTKK Partnerstandort München erhält den Gottfried Wilhelm Leibniz-Preis 2021. Der Ordinarius für Klinische Chemie wird für seine wissenschaftlichen Arbeiten auf dem Gebiet der Immunologie, die zu einem grundlegenden neuen Verständnis der Signalübertragungswege in Immun- und Krebszellen geführt haben, ausgezeichnet. Der wichtige deutsche Forschungspreis ist mit 2,5 Mio. Euro dotiert.



Prof. Jürgen Ruland (© Andreas Heddergott / TUM)

¹ Diese Meldungen sind ausführlicher bei den Highlights der DTKK Forschungsprogramme und Forschungsinfrastrukturen beschrieben.

Ausgewählte Auszeichnungen und Publikationen

Ausgewählte Preise und Auszeichnungen 2020

Preisträger	Preis / Auszeichnung
Dr. Jasmin Bartl , Düsseldorf	Düsseldorfer Forschungspreis für Kinder- und Jugendmedizin 2020 der Elterninitiative Kinderkrebsklinik e.V. für ihre Arbeit „Epigenetic regulation through the long non coding RNA HHIP-AS1 promotes tumor progression in human SHH-driven brain tumors“
Dr. Anjali Cremer , Frankfurt	- Gilead-Förderung im Bereich Onkologie für ihr Projekt zur Aufklärung der Prä-B-Zell-Signaltransduktion „Translational Research Training in Hematology (TRTH)“- Forschungspreis der European Hematology Association (EHA) und der American Society of Hematology (ASH)
Prof. Frederik Damm , Berlin	Hector Forschungspreis 2020 auf dem Gebiet der Onkologie
Dr. Judith Feucht , Tübingen	ERC Starting Grant für ihr Projekt „Senolytische CAR T-Zellen als neuartiges therapeutisches Konzept für solide Tumore und Seneszenz-assoziierte Erkrankungen“
Dr. Steffen Fuchs , Berlin	GPOH-Nachwuchsförderpreis 2020 der Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH) mit dem Abstract „Defining the landscape of circular RNAs in neuroblastoma reveals an oncogenic function for a circRNA derived from the ARID1A tumor suppressor gene“
Prof. Anca-L. Grosu , Freiburg	Alfred-Breit-Preis 2020 der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie in Anerkennung ihrer wissenschaftlichen Arbeiten zur Integration von biologischer Bildgebung in die Strahlentherapie-Planung
PD Dr. Dr. Thomas Grünewald , Heidelberg	Rudolf-Virchow-Preis 2020 der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) für seine Forschung zu unterschiedlichen Krankheitsverläufen beim Ewing-Sarkom
PD Dr. med. Simon Heidegger , München	- Clinical Science Award 2020 der Deutschen Gesellschaft für Immun- und Targeted-Therapie (DGFIT) für seine Forschungsarbeit „RIG-I activation is critical for responsiveness to checkpoint blockade“ 1st InCa Research Award 2020 für die Forschung über den Einfluss der intratumoralen Mikrobiota auf die Immun-Checkpoint-Blockade-Antwort (ORACLE) von Novartis
PD Dr. Anton G. Henssen , Berlin	- ERC Starting Grant für das Vorhaben „CancerCirculome“ zur Erforschung zirkulärer DNA und deren krebszellenspezifischer Merkmale für Therapie, Diagnose oder klinische Prognosen - Preis der Kind-Philipp-Stiftung für pädiatrisch-onkologische Forschung des Experimental and Clinical Research Center (ECRC) für die Erforschung ringförmiger DNA und deren Bedeutung bei der Entstehung kindlicher Neuroblastome
Prof. Sebastian Kobold , München	Clinical Science Award 2020 der Deutschen Gesellschaft für Immun- und Targettherapien (DG-FIT) für seine Arbeiten zum Verständnis der Interaktion zwischen Krebs- und Immunzellen
Dr. Smiths Sengkwawoh Lueong , Essen	2. Platz des Forschungspreises von Takeda Oncology 2020 für Untersuchungen von zellfreier Tumor-RNA (cfRNA) im Blut von Krebspatienten
Prof. Dr. Dominik Modest , Berlin	Curt Meyer-Gedächtnispreis der Berliner Krebsgesellschaft für seine klinische Forschung zur Therapieoptimierung bei metastasiertem Darmkrebs
Prof. Hans-Georg Rammensee , Tübingen	Landesforschungspreis Baden-Württemberg 2020 für Angewandte Forschung für seine Beiträge zu individualisierten Therapien für Krebspatienten
Prof. Jürgen Ruland , München	Gottfried Wilhelm Leibniz-Preis 2021 für seine Arbeiten auf dem Gebiet der Immunologie für ein grundlegend neues Verständnis der Signalübertragungswege in Immun- und Krebszellen

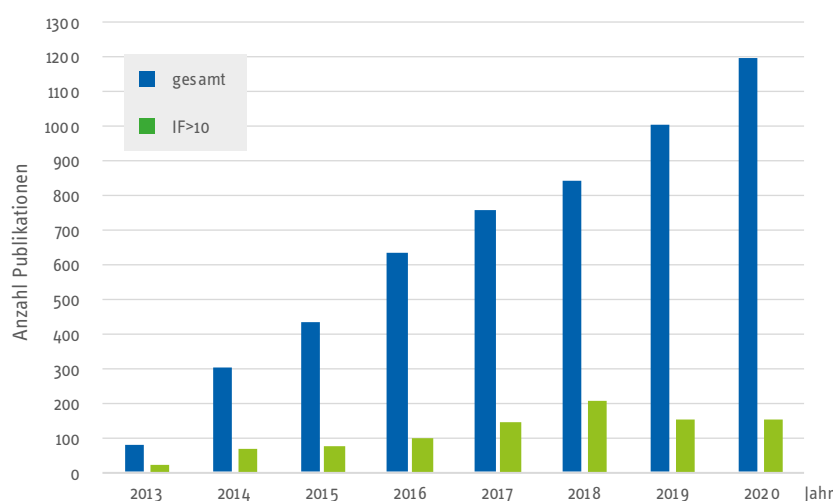
Preisträger	Preis / Auszeichnung
Prof. Ugur Sahin und PD Dr. Özlem Türeci, Mainz	„Financial Times people of the Year 2020“ für ihre Leistung bei der Herstellung des ersten Impfstoffs gegen COVID-19, der die FDA- und EC-Zulassung erhielt
Prof. Helmut Salih und Prof. Gundram Jung, Tübingen	Förderung aus dem Helmholtz-Validierungs-Fonds für das Projekt „Colomab“ zur Entwicklung eines neuartigen bispezifischen Antikörpers zur Behandlung von Darmkrebs und anderen soliden Tumoren
Dr. Cornelis van Tilburg, Heidelberg	James B. Nachman Endowed ASCO Junior Faculty Award 2020 für sein Abstract in Pädiatrischer Onkologie der American Society of Clinical Oncology (ASCO)
Prof. Andreas Trumpp, Heidelberg	Deutscher Krebspreis in der Sparte „Experimentelle Forschung“ für seine Arbeit in der Stammzellforschung
Dr. Darjus Tschaharganeh, Heidelberg	ERC Starting Grant für seine Forschung zur Bedeutung von veränderten Chromosomenzahlen in der Krebsentstehung und Krebstherapie
PD Dr. Constantinos Zamboglou, Freiburg	Hermann-Holthusen-Preis der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie für seine Habilitationsschrift über modernste Prostatakarzinombehandlung
PD Dr. Lisa Zimmer, Essen	Deutscher Hautkrebspreis 2020 der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) für ihre Untersuchungen zur Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie bei Melanompatienten

DKTK Publikationen 2020

Im Jahr 2020 wurden 1197 ISI- oder Scopus-referierte wissenschaftliche Publikationen mit DKTK Affiliation veröffentlicht (Stand 01.03.2021), davon 155 in besonders hochrangigen wissenschaftlichen Zeitschriften mit einem Impact Faktor größer/gleich als zehn (Impact Faktor aus dem Jahr 2019). Weitere 63 Publikationen sind als vorläufige E-Publikation erschienen

(Stand: 01.03.2021). Im Jahr 2020 wurden DKTK-affilierte Publikationen 49689 Mal zitiert. Die vollständige Publikationsliste des DKTK für das Jahr 2020 ist im Internet als PDF-Datei unter folgender Adresse abrufbar:

www.dkfz.de/zbi/nolink/Publikationen-DKTK-2020.pdf



DKTK Forschungsergebnisse werden kontinuierlich und hochrangig publiziert.

Grafische Darstellung der Anzahl wissenschaftlicher Publikationen von Forschern des DKTK unter Aufführung der DKTK Affiliation seit 2013 (Quelle Web of Science, Scopus). Publikationen in besonders einflussreichen wissenschaftlichen Zeitschriften (gemessen am Impact Faktor [IF]) sind gesondert aufgeführt. In 2013: 83 Veröffentlichungen, davon 20 mit IF≥10; in 2014: 301 Veröffentlichungen, davon 68 mit IF≥10; in 2015: 433 Veröffentlichungen, davon 80 mit IF≥10; in 2016: 633 Veröffentlichungen, davon 99 mit IF≥10; in 2017: 761 Veröffentlichungen, davon 143 mit IF≥10; in 2018: 842 Veröffentlichungen, davon 204 mit IF≥10; in 2019: 1002 Veröffentlichungen, davon 154 mit IF≥10; in 2020: 1197 Veröffentlichungen, davon 155 mit IF≥10.

Struktur und Gremien des DKTK

Das Deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung wurde am 18. Oktober 2012 gegründet. Die Stiftung ist eine nicht rechtsfähige Stiftung öffentlichen Rechts mit Sitz in Heidelberg und mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum als Stiftungs-

träger. Das DKFZ bildet das Kernzentrum des Konsortiums und betreibt mit den sieben universitären Partnerstandorten Berlin, Dresden, Essen / Düsseldorf, Frankfurt / Mainz, Freiburg, München und Tübingen gemeinsame Translationszentren.

DKTK Stiftungsgremien

Lenkungsausschuss

Der Lenkungsausschuss ist das zentrale Steuerungsgremium der Stiftung und leitet die Geschäfte der Stiftung. Der Lenkungsausschuss setzt sich aus den beiden Vorständen des DKFZ, einem Sprecher des NCT Heidelberg und den Sprechern der Translationszentren zusammen (siehe Abbildung, Stand 31.12.2020).



■ Heidelberg (Kernzentrum)
Prof. Dr. Michael Baumann
(Sprecher)



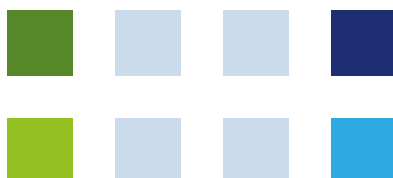
■ Heidelberg (Kernzentrum)
Ursula Weyrich



■ Heidelberg
(Translationszentrum)
Prof. Dr. Wolfgang Wick



■ Essen / Düsseldorf
Prof. Dr. Martin Schuler



■ Berlin
Prof. Dr. Angelika Eggert



■ Frankfurt / Mainz
Prof. Dr. Hubert Serve



■ Dresden
Prof. Dr. Mechthild Krause



■ Freiburg
Prof. Dr. Christoph Peters



■ Tübingen
Prof. Dr. Klaus Schulze-
Osthoff



■ München
Prof. Dr. Wilko Weichert

Stiftungsrat

Der Stiftungsrat überwacht Rechtmäßigkeit, Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit der Stiftungsgeschäfte und entscheidet über die allgemeinen Forschungsziele der Stiftung sowie über deren forschungspolitische und finanzielle Angelegenheiten. Der Stiftungsrat setzt sich aus Vertretern der acht DKTK Zuwendungsgeber zusammen:

- Bundesministerium für Bildung und Forschung (Vorsitz)
- Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst Baden-Württemberg
- Bayerisches Staatsministerium für Wissenschaft und Kunst
- Der Regierende Bürgermeister von Berlin, Senatskanzlei Wissenschaft und Forschung
- Hessisches Ministerium für Wissenschaft und Kunst
- Ministerium für Kultur und Wissenschaft des Landes Nordrhein-Westfalen
- Ministerium für Wissenschaft und Gesundheit Rheinland-Pfalz
- Sächsisches Staatsministerium für Wissenschaft, Kultur und Tourismus

Wissenschaftlicher Beirat

Der Wissenschaftliche Beirat berät den Stiftungsrat und den Lenkungsausschuss in allen bedeutsamen Angelegenheiten wissenschaftlicher Art. Er setzt sich aus bis zu zwölf international führenden Experten im Bereich der translationalen Krebsforschung zusammen.

- Prof. Anne-Lise Børresen-Dale, Norwegian Radium Hospital Oslo, Norwegen, stellv. Vorsitz
- Prof. Kevin Brindle, University of Cambridge, Großbritannien
- Prof. Carlos Caldas, University of Cambridge, Großbritannien
- Prof. Jolanda de Vries, Radboud University Nijmegen, Niederlande
- Prof. Amato Giaccia, University of Oxford, Großbritannien
- Prof. Elaine Mardis, Nationwide Children's Hospital, Ohio, USA
- Prof. Holger Moch, University Hospital Zurich, Schweiz
- Prof. Sir Alex Markham, University of Leeds, Großbritannien
- Dr. Myriam Mendila, Novartis, Basel, Schweiz
- Prof. Ulrik Ringborg, Karolinska Institute and University, Schweden, Vorsitz
- Prof. Licia Rivoltini, National Cancer Institute Milan, Italien



DKTK Wissenschaftlicher Beirat und DKTK Lenkungsausschuss 2019 (© DKFZ / DKTK)

Koordinierungsstelle

Die DKTK Koordinierungsstelle am DKFZ in Heidelberg unterstützt den Lenkungsausschuss auf Weisung des DKFZ Vorstands bei seinen Aufgaben. Zu den Tätigkeitsgebieten zählen die wissenschaftliche und administrative Koordination, Gremienarbeit, die Mitwirkung bei der strategischen Weiterentwicklung des Konsortiums sowie die Presse- und Öffentlichkeitsarbeit des DKTK.

Patientenbeirat Krebsforschung

Mit Etablierung des Patientenbeirats Krebsforschung wollen das DKFZ und das DKTK die Sicht des Patienten noch stärker in Forschungsvorhaben einbeziehen und das Verständnis für moderne Krebsforschung in der Öffentlichkeit fördern. Das Gremium besteht aus 12 ausgewiesenen Persönlichkeiten, die selbst von Krebserkrankungen betroffen sind.

- 2020 fanden zwei Sitzungen (6. April und 7. Oktober) des Gremiums statt.
- In jeder Sitzung wurden die Teilnehmer im Rahmen einer „Patient Academy“ zu aktuellen Themen der Krebsforschung geschult.
- Am 6. April verfasste der Beirat eine Stellungnahme zu Aktivitäten des DKFZ während der COVID-19 Pandemie.
- Am 7. Oktober führte die Befassung mit dem Thema Datenschutz in der anschließenden Sitzung zur Verabschiedung einer Empfehlung an den Stiftungsvorstand.

DKTK Standorte und assoziierte Partner

Übersicht Standorte

Berlin

- Charité – Universitätsmedizin Berlin
- Charite Comprehensive Cancer Center (CCCC)*

Dresden

- Technische Universität Dresden
- Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
- Helmholtz-Zentrum Dresden – Rossendorf (HZDR)
- Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik (MPI-CBG)

*Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT)
Dresden / Universitäts KrebsCentrum (UCC), NCT / UCC Dresden*

Essen | Düsseldorf

- Universität Duisburg-Essen
- Universitätsmedizin Essen
- Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
- Universitätsklinikum Düsseldorf

Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ)

Frankfurt | Mainz

- Goethe-Universität Frankfurt am Main
- Universitätsklinikum Frankfurt
- Georg-Speyer-Haus (GSH), Frankfurt
- Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Universitäres Centrum für Tumorerkrankungen (UCT), Frankfurt und Mainz

Freiburg

- Albert Ludwigs-Universität Freiburg
 - Universitätsklinikum Freiburg
 - Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik (MPI-IE)
- Comprehensive Cancer Center Freiburg (CCCF)*

Heidelberg (Kernzentrum)

- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), DKTK Kernzentrum
- Assoziierte Partner: Paul-Ehrlich-Institut Langen

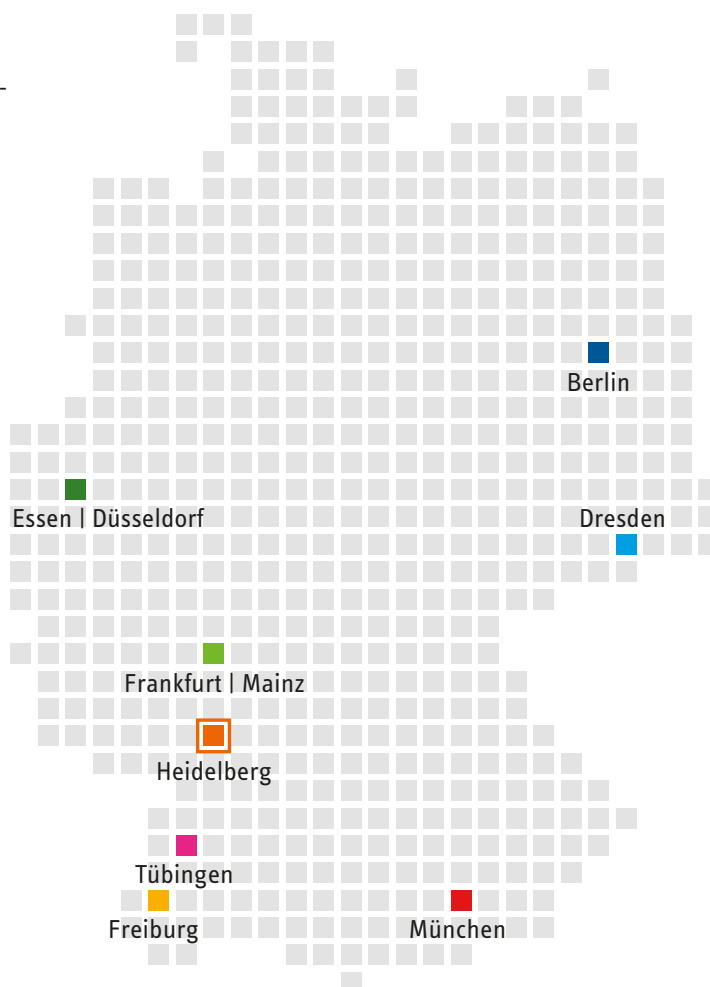
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg

München

- Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU), ab März 2020: LMU Klinikum
 - Technische Universität München (TUM)
 - Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München (MRI)
- Comprehensive Cancer Center München (CCCM)*

Tübingen

- Eberhard Karls Universität Tübingen
 - Universitätsklinikum der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen
- Comprehensive Cancer Center (CCC) Tübingen – Stuttgart*



DKTK Partnerstandort Berlin

Standortsprecherin:

Prof. Dr. Angelika Eggert, Direktorin der Klinik für Pädiatrie m. S. Onkologie & Hämatologie, Einstein-Professorin, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Stellvertretender Standortsprecher:

Prof. Dr. Ulrich Keilholz, Direktor des Charité Comprehensive Cancer Center, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Forschungsprofil

Der DKTK Standort Berlin ist in die Charité integriert und arbeitet eng mit dem Charité Comprehensive Cancer Center (CCCC) zusammen. Als größte Universitätsklinik Europas bringt die Charité nicht nur ihre wissenschaftlichen Expertisen, sondern auch neueste Technologien für molekulare Tumoranalysen und ausgedehnte klinische Ressourcen in das DKTK Netzwerk ein. CCCC und DKTK widmen sich der personalisierten Tumormedizin, unterstützt durch wöchentliche molekulare Tumorkonferenzen mit einem interdisziplinären Expertenteam.

Die Forschung des Berliner DKTK Standortes zeichnet sich vor allem durch die Entwicklung neuer Ansätze der Krebsimmuntherapie und die Erforschung der Tumorevolution aus. Weitere Forschungsschwerpunkte im DKTK sind krebisrelevante molekulare Signalwege, Untersuchungen zu Wechselwirkungen zwischen einem Tumor und dessen unmittelbarer Umgebung sowie die Entwicklung von präklinischen Modellen für verschiedene Tumorarten. Technologisch stehen in Berlin neben der Weiterentwicklung von Flüssigbiopsien zur präzisen Diagnose und Verlaufsüberwachung von Krebserkrankungen vor allem molekulare Analysemethoden auf Einzelzellniveau sowie proteomische und metabolomische Untersuchungen im Fokus.

Entwicklungen im Jahr 2020

- Berlin wurde von internationalen Gutachtern als einer von vier neuen Standorten für den Ausbau des NCT ausgewählt.
- Das 2020 gestartete 4-jährige BMBF-geförderte Forschungsprogramm „MSTARS“ (Multimodale klinische Massenspektrometrie für die Untersuchung von Therapieresistenz) widmet sich der Entwicklung prognostischer Biomarker und therapeutischer Wirkstoffe unter Nutzung massenspektrometrischer Technologien (Prof. Ulrich Keilholz).



Charité Cross Over- Campus Mitte
(© Charité – Universitätsmedizin Berlin)



DKTK Berlin Lokaler Lenkungsausschuss – virtuelles Meeting in Zeiten der Corona-Pandemie (© DKTK Berlin)

- Die Einstein Stiftung Berlin ermöglichte den DKTK Wissenschaftlern Prof. Christine Sers, Prof. Angelika Eggert und Prof. Nils Blüthgen neue Kooperationen mit renommierten internationalen Wissenschaftlern in der computergestützten Krebsforschung (Prof. Chris Sander), der Neuroblastomforschung (Prof. Rogier Versteeg) und zu onkogenen RAS-Signalwegen (Prof. Channing Der). Die Stiftungsförderung dient dem Aufbau einer gemeinsamen Arbeitsgruppe. Das Fördervolumen beträgt je 450.000 Euro für 3 Jahre.
- Ziel eines neuen *ERC Starting Grants* (PD Anton Henssen) „CancerCirculome“ ist es, die Rolle des neu entdeckten genetischen Phänomens extrachromosomaler, zirkulärer DNA für Krebszellen zu untersuchen und klinisch zu nutzen.
- Ein virtuelles *European Center for Cell and Gene Cancer Therapy (EUCCAT)* wurde durch die European University Hospital Alliance (9 führende Universitätsklinika einschließlich Charité) gegründet. Es dient der Bündelung der transnationalen Forschung insbesondere auf dem Gebiet der CAR-T-Zelltherapie.
- **Klinische Studien mit translationalem Forschungsprogramm**
Innovative Forschungsansätze führten zur Initiierung einer monozentrischen Phase-I-Studie zur adoptiven T-Zelltherapie für Patienten mit fortgeschrittenem Multiplem Myelom (*MAGE-A1-TCR*) und einer internationalen multizentrischen klinischen Phase-III-Studie für Kinder und Jugendliche mit Neuroblastom (*HR-NBL2-SIOPEN*).

DKTK Partnerstandort Dresden

Standortsprecherin:

Prof. Dr. Mechthild Krause, Direktorin der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie und des OncoRay – Nationales Zentrum für Strahlenforschung in der Onkologie (NCRO) Dresden, DKFZ / DKTK Professur für „Translationale Radioonkologie“ am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

Stellvertretende Standortsprecherin:

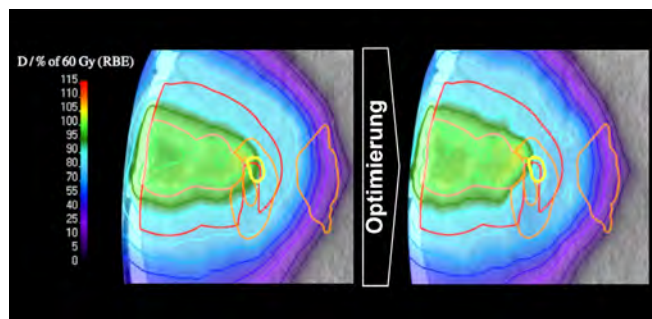
Prof. Dr. Esther Troost, Direktorin der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Professur für „Bildgestützte Hochpräzisions-Strahlentherapie“ am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

Forschungsprofil

Innerhalb des Konsortiums steht der Partnerstandort Dresden für die Verbesserung der radioonkologischen Behandlung im Sinne einer personalisierten und technisch optimierten Krebsmedizin und gehört in diesem Feld zur internationalen Spitze. Der Schwerpunkt liegt auf der Hochpräzisions-Strahlentherapie und, als eines der vier Protonenstrahlencentren in Deutschland, auf der Optimierung der Partikeltherapie mit Protonen. Bildgebende Verfahren und strahlenspezifische Biomarker werden für eine personalisierte Krebsbehandlung in klinischen und präklinischen Studien kombiniert. Bestrahlungsmethoden werden zudem in Kombination mit zielgerichteten molekularen Medikamenten angewendet, durch die sich der Effekt der Bestrahlung im Tumor verstärken oder im gesunden Gewebe verringern lässt. Dresden war federführend am Aufbau der DKTK Radioonkologie-Gruppe (DKTK-ROG) beteiligt, die bis heute wegweisende Forschungsergebnisse zu Biomarkern und zur Patientenstratifizierung für die personalisierte Strahlentherapie liefert. In Dresden wurde die RadPlanBio-Plattform entwickelt, welche umfangreiche Informationen aus der Bildgebung und der Strahlentherapie für multizentrische klinische und präklinische Studien bündelt.



Experimentalraum der Universitäts Protonen Therapie Dresden (© UPTD)



Ein Protonentherapieplan (Hirntumor) wurde unter Berücksichtigung der variablen biologischen Wirksamkeit von Protonenstrahlen optimiert. Die Region der entstehenden Normalgewebsreaktion (gelb) liegt nun nicht mehr im kritischen Dosisbereich (grün). (© Jan Eulitz / DKTK Dresden)

Entwicklungen im Jahr 2020

Auch 2020 wurden nahezu alle mit einer Protonentherapie behandelten Patienten in klinische Studien eingeschlossen. In einer Kooperation mit Heidelberg wurden Modellierungsstudien zur Reaktion des gesunden bestrahlten Gewebes bei Hirntumorpatienten durchgeführt. Das resultierende Modell beachtet physikalische Parameter und die relative biologische Wirksamkeit und soll in einer prospektiven multizentrischen Studie zur Optimierung der Protonenstrahlentherapie und zur Reduktion der Normalgewebstoxizität eingesetzt werden (siehe Abbildung). Zudem wurde der Aufbau für die hochpräzise bildgeführte Protonenbestrahlung von Teilvolumina des Mausgehirns veröffentlicht und für eine präklinische Studie zu späten Nebenwirkungen genutzt. Die Ergebnisse ebnen den Weg für zukünftige Studien zur Biologie strahleninduzierter Hirnschäden, welche die Beobachtungen aus der Klinik begleiten.

Studien zum prädiktiven Wert von medizinischen Bilddaten (Radiomics-Analysen) finden an den Patientendaten der Biomarker-Studien statt. Zudem zeigte die unter Dresdner Führung initiierte „Image Biomarker Standardisation Initiative“, dass eine Homogenisierung der Radiomics-Prozeduren zwischen internationalen Zentren möglich ist und schafft damit eine Grundlage für internationale multizentrische Radiomics-basierte Studien.

In einer prospektiven Studie war die Anreicherung von Aminosäuren, gemessen mittels PET an Glioblastom-Patienten nach einer postoperativen Radiochemotherapie, prognostisch und korrelierte mit der Region des Rezidivs (REG-Nr. NCT01873469). Diese Ergebnisse bieten die Grundlage für interventionelle Studien.

DKTK Partnerstandort Essen / Düsseldorf

Standortsprecher:

Prof. Dr. Martin Schuler, Direktor Innere Klinik (Tumorforschung), Stv. Direktor Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ) Essen

Stellvertretender Standortsprecher:

Prof. Dr. Dirk Schadendorf, Direktor Klinik für Dermatologie, Direktor WTZ Essen

Forschungsprofil

Die traditionelle Stärke der klinisch-translationalen Ausrichtung des Standorts mit internationaler Sichtbarkeit liegt in der Konzeption und Durchführung innovativer klinischer Studien. Diese wird durch die thematische Fokussierung der DKTK-getriebenen, anwendungsbezogenen Forschung weiter geschärft. Der DKTK Partnerstandort Essen/Düsseldorf umfasst drei eng miteinander vernetzte, am Universitätsklinikum (UK) Essen angesiedelte DKTK/DKFZ Abteilungen für

- Translationale Hautkrebsforschung (Prof. Jürgen Becker)
- Translationale Neuroonkologie (Prof. Björn Scheffler)
- Translationale Onkologie Solider Tumore (Prof. Jens Siveke) mit der Juniorgruppe für Translationale Genomik Solider Tumore (Dr. Samuel Peña-Llopis)

sowie die am UK Düsseldorf angesiedelte DKTK/DKFZ Nachwuchsgruppe

- Pädiatrische Neuroonkogenomik (Dr. Marc Remke).

Zur Schaffung lokaler und netzwerkweiter Synergien widmen sich die Arbeitsgruppen – aus jeweils eigener Perspektive – drei übergeordneten Themen der Onkologie:

- Evolution und Plastizität maligner Zellen
- Tumor-Mikroumgebung
- Wirkstoffforschung und –„repurposing“

Die DKTK/DKFZ Abteilungen sind in das WTZ als strukturgebende Einrichtung und Onkologisches Spitzenzentrum der Deutschen Krebshilfe eingebettet. Gemeinsam mit der lokalen DKTK Faculty widmen sie sich der Entwicklung innovativer Therapiestrategien und der Etablierung von Methoden zum Monitoring und der Prädiktion von Therapieansprechen wie multimodaler Bildgebung, Immunmonitoring, Liquid Biopsy sowie Einzelzell- und räumliche Transkriptomik.

Entwicklungen im Jahr 2020

Mit der Gründung des Cancer Research Centers Cologne Essen (CCCE) im Jahr 2018 haben die beiden onkologischen Spitzen-



WTZ Forschungsgebäude (© Scheffler-Lab)



Das „Essen Translational Oncology Symposium“ (ETOS) hat sich zu einem Forum für den wissenschaftlichen Austausch aller Krebsforscher der Region entwickelt. (© H. Kittel / UK Essen)

zentren WTZ Essen und CIO Köln ihre Partnerschaft vertieft und zukunftsweisend ausgerichtet. Im CCCE wird verstärkt KI zur Analyse von Datensätzen eingesetzt, um ein vertieftes Verständnis der Tumorbiologie zu erlangen. Im Jahr 2020 erfolgte die Selektion des Verbunds Essen/Köln als einer von vier neu zu etablierenden Standorten des NCT.

Im Jahr 2020 wurde das um den Netzwerkpartner UK Münster erweiterte WTZ erneut als Spitzenzentrum der Deutschen Krebshilfe zertifiziert. Innerhalb der Landesinitiative Exzellenznetzwerk Krebsmedizin NRW arbeiten die beiden als WTZ-Netzwerk mit dem Netzwerk-Spitzenzentrum des Rheinlandes, dem CIOABCD, zusammen. Diese Initiative birgt auch großes Potenzial für Kooperationen mit dem DKTK.

Die Aus- und Weiterbildung von Medizinerinnen und Naturwissenschaftlerinnen erfolgt im Rahmen strukturierter Postgraduiertenprogramme und dem aktuell zur Förderung (BMBF) bewilligten Advanced Clinician Scientist Programm UMEA².

Die DKFZ-Bayer Allianz fördert am Standort seit 2019 eine DKTK Pilotinitiative zur Entdeckung neuer Wirkstoffkandidaten bei Hirntumoren (Prof. Björn Scheffler).

Insgesamt werden in Essen > 150 IITs durchgeführt. Nachfolgend werden zwei der durch Wissenschaftler des DKTK Standorts geleiteten IITs vorgestellt:

- **ESPA-DURVA:** multizentrische Phase-II-Studie mit Induktionschemotherapie und Chemoradiotherapie und Immuntherapie zur Konsolidierung bei Patienten mit resektablem Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium III.
- **SEPION:** multizentrische Phase-I/II-Studie zur Prüfung der Sicherheit und Verträglichkeit von epigenetischen und immunmodulierenden Medikamenten in Kombination mit Chemotherapeutika bei Patienten mit fortgeschrittenem Bauchspeicheldrüsenkrebs

DKTK Partnerstandort Frankfurt / Mainz

Standortsprecher:

Prof. Dr. Hubert Serve, Direktor, Med. Klinik II, Universitätsklinikum Frankfurt

Stellvertretender Standortsprecher:

Prof. Dr. Thomas Oellerich, DKFZ / DTKK Professor für Translationale Proteomik bei Krebserkrankungen, Med. Klinik II, Universitätsklinikum Frankfurt

Forschungsprofil

Frankfurt und Mainz tragen komplementär zum DTKK Standort bei. Unter Frankfurter Federführung beschäftigt sich der Partnerstandort mit der Entwicklung und Evaluation neuer Arzneimittel und Therapiestrategien gegen Krebserkrankungen. Dabei liegt der Schwerpunkt auf der mechanistischen Erforschung der Tumorphagenese, der molekularen Diagnostik sowie der Entwicklung und Validierung von neuen Therapiestrategien. Dabei wird neben den Tumorzellen auch das Tumor-Mikromilieu berücksichtigt.

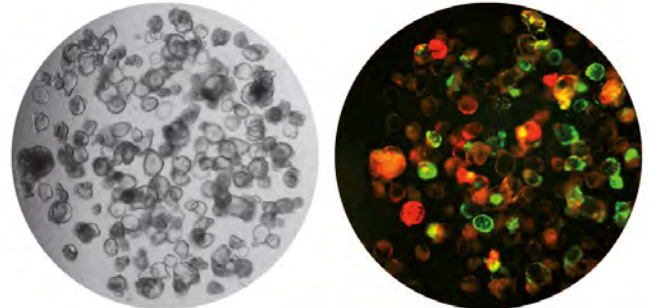
Unter Mainzer Federführung trägt der Standort mit international herausragenden immuntherapeutischen Forschungsansätzen zum Konsortium bei. Zudem bringen Mainzer Wissenschaftler auf den Gebieten der DNA-Reparaturforschung, Tumoresistenzentwicklung, Epigenetik, sowie in der Molekularen Diagnostik bei Krebsfrüherkennung ihr Expertenwissen im DTKK ein. Klinisch verfügen Frankfurt und Mainz über große Erfahrung in der Entwicklung von Therapie-Algorithmen, insbesondere für Leukämien, Lymphome, kindliche Tumore, Hirntumore, kolorektale Karzinome sowie das Magen- und Mammakarzinom. Mit dem Ziel, DTKK Wissenschaftlern standortübergreifend Zugang zu forschungsrelevanten Datensätzen zu ermöglichen, erarbeitet und koordiniert der Standort Frankfurt für das DTKK ein föderiertes Konzept der Datenhaltung und -suche, die sogenannte Klinische Kommunikationsplattform (CCP).

Entwicklungen im Jahr 2020

Zur Validierung innovativer Therapieverfahren wurde die Organoid-Biobank für kolorektale Tumore unter der Leitung von Prof. Florian Greten und dem DTKK Nachwuchsgruppenleiter Dr. Henner Farin weiter ausgebaut. Organoid-Modelle wurden zudem erstmals für Screenings von CRISPR/Cas9-Bibliotheken verwendet, einer leistungsfähigen Technik zur Identifizierung von Zielgenen für Funktionsstudien (Michels et al., Cell Stem Cell 2020).



Universitätsklinikum Frankfurt (© Felicitas Cremer)



Nachverfolgung der CRISPR/Cas9 Genmodifikation in humanen Darm-Organoiden: links ist die Zellmorphologie zu erkennen, rechts die erfolgreich genetisch veränderten Zellen, die fluoreszieren. (© Henner Farin)

Eine internationale Phase-II-Studie zur Testung eines Inhibitors der Kinase SYK (Entospletinib) in Kombination mit Standardchemotherapie in der AML wurde erfolgreich abgeschlossen (Walker et al., Clin Cancer Res 2020). Auf der Basis dieser Daten wird nun eine internationale Phase-III-Studie zur weiterführenden klinischen Evaluierung von SYK-Inhibitoren in der AML unter Beteiligung Frankfurter DTKK Wissenschaftler und Ärzte initiiert.

Des Weiteren wurde in Mainz eine Phase-I-Vakzinierungsstudie zur Testung eines RNA-Impfstoffes in Checkpoint-Inhibitor behandeltem Melanom (Sahin et al., Nature, 2020) erfolgreich abgeschlossen.

Mit der Berufung von Prof. Florian Büttner im Herbst 2020 auf die DTKK W2-Professur für Bioinformatik in der Onkologie wurde der IT-Schwerpunkt gestärkt und ein Experte auf dem Gebiet der Multi-Omics-Datenintegration berufen, der maßgeblich im Bereich der Biomarkerforschung mitwirken wird.

Unter Federführung von Prof. Janne Vehreschild wurde in 2020 das PREDICT-CCP-Projekt ins Leben gerufen. Ziel ist es, über die CCP-Brückenköpfe verschiedene Datenquellen intelligent zu verknüpfen, anzureichern und über detaillierte klinische Phänotypen und Krankheitsverläufe Prädiktionssysteme für den versorgungsnahen Einsatz aufzubauen.

Im Oktober 2020 fand das zweite Rhein-Main Cancer Retreat, ein 2-tägiges Treffen, das von den Forschungsverbünden DTKK Frankfurt/Mainz, dem Frankfurt Cancer Institute und dem Mildred-Scheel-Nachwuchszentrum gemeinsam organisiert wird, mit mehr als 200 Teilnehmern statt. Aufgrund der Corona-Bestimmungen wurde das Retreat virtuell veranstaltet.

DKTK Partnerstandort Freiburg

Standortsprecher:

Prof. Dr. Christoph Peters, Wissenschaftlicher Direktor des Comprehensive Cancer Centers Freiburg, Direktor des Instituts für Molekulare Medizin und Zellforschung, Zentrum für Biochemie und Molekulare Zellforschung

Stellvertretende Standortsprecherin:

Prof. Dr. Anca L. Grosu, Direktorin der Klinik für Strahlenheilkunde, Department für Radiologische Diagnostik und Therapie, Universitätsklinikum Freiburg

Forschungsprofil

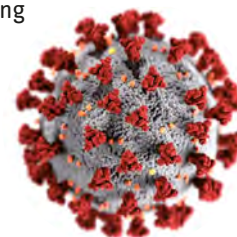
Der Partnerstandort Freiburg bindet durch das Comprehensive Cancer Center Freiburg (CCCF) gezielt interdisziplinäre Partner aus der Grundlagenforschung und der klinischen Forschung in seine Vorhaben ein, um den Transfer zwischen Labor und Klinik zu beschleunigen. Diese Einbindung wird durch die verschiedenen Forschungsverbünde (z.B. SFB 850: Zellmotilität, SFB 992: Med. Epigenetik, SPP 2177: Radiomics) unterstützt und hat zum Beispiel zur Umsetzung unterschiedlicher klinischer Studien geführt. Der Standort bearbeitet Fragestellungen im Bereich onkogener Signalwege, neu entdeckter Mutationen und der Epigenetik. Die Gründung des neuen Instituts für Medizinische Bioinformatik und Systemmedizin hat die Kompetenz des Standorts Freiburg in der personalisierten Medizin verstärkt. Anwendungsorientierte DKTK Forschungsprojekte im Bereich der Radiopharmakaentwicklung profitieren von der Nähe zur Klinik für Nuklearmedizin und dem CCCF. Gezielte molekulare Therapieansätze und die Weiterentwicklung von Diagnosemethoden durch molekulare Bildgebung sind weitere Kernkompetenzen des Standortes, beispielsweise das PSMA-Diagnoseverfahren bei Prostatakrebs. Das Molekulare Tumorboard des CCCF erarbeitet interdisziplinäre Therapieempfehlungen in der personalisierten Onkologie unter anderem auf Grundlage von genombasierter Tumoranalyse. Im Rahmen von Förderprojekten der Deutschen Krebshilfe und des Landes Baden-Württemberg bilden CCCs und ZPM der Universitätsklinika Freiburg, Heidelberg, Tübingen und Ulm einen „Kompetenzverbund Personalisierte Onkologie Baden-Württemberg“.



Intradisziplinäres Tumorzentrum (ITZ) (© P. Seeger / Universitätsklinik Freiburg)

Entwicklungen im Jahr 2020

- Start der strategischen Initiative „Immunreaktionen von Tumorpatienten nach einer COVID-19-Infektion“ im DKTK Joint Funding-Programm**
 (Koordination: Dr. Khalid Shoumariyeh/Freiburg). In dieser Pilotstudie haben sich vier DKTK Standorte (Freiburg, Essen/Düsseldorf, Heidelberg und München) zusammengeschlossen, um die Immunantwort von Tumorpatienten während und nach einer SARS-CoV-2-Infektion zu untersuchen. Dieses Projekt soll durch die Beantwortung der immunologischen Fragestellungen zu neuen Erkenntnissen über das klinische Management von Patienten mit Krebs und begleitender COVID-19-Erkrankung beitragen.
- Start der klinischen, im DKTK Joint Funding-Programm geförderten Studie SORATRAM (Koordination: Prof. Lena Illert/Freiburg)**
 Im Oktober wurde das Rekrutierungszentrum Freiburg (LKP: Prof. Lena Illert) initiiert und im Dezember folgte Heidelberg (PI: Prof. Christoph Springfield) als zweites Zentrum. Die Initiierung der weiteren Zentren ist im Jahre 2021 geplant.
- „Road Trip“-Initiative der DKTK und DKTK-assozierten Professoren aus Freiburg:**
 Prof. Marc Timmer, Prof. Matthias Eder, Prof. Melanie Börries und Prof. Sven Diederichs haben DKTK Standorte in München, Frankfurt und Dresden besucht. Im Rahmen der Besuche wurden Schwerpunkte der jeweiligen Standorte in Form von Seminaren und kleineren Diskussionsrunden vorgestellt.



DKTK Kernzentrum Heidelberg

Sprecher DKTK und DKTK Kernzentrum:

Prof. Michael Baumann, Sprecher des DKTK, Vorstandsvorsitzender und Wissenschaftlicher Vorstand des DKFZ, Ursula Weyrich, Kaufmännischer Vorstand des DKFZ

Sprecher Translationszentrum Heidelberg:

Prof. Wolfgang Wick, Geschäftsführender Direktor der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Heidelberg und Ärztlicher Direktor der Abteilung Neurologie und Poliklinik der Neurologischen Klinik

Forschungsprofil

Das DKFZ nimmt eine Doppelrolle innerhalb des DKTK ein. Es ist: i) das Kernzentrum des DKTK und beherbergt die zentrale DKTK Koordinierungsstelle für den Ablauf der wissenschaftlichen Aktivitäten, administrativen sowie standortübergreifenden Prozesse und ii) zusammen mit dem NCT Heidelberg das lokale Translationszentrum des DKTK in Heidelberg. Das DKFZ ist Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft, die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland und zählt zu den führenden Krebsforschungszentren weltweit. Das NCT vereint patientenbezogene Forschung und Patientenversorgung unter einem Dach.

Der Standort Heidelberg deckt das gesamte Portfolio der transnationalen Krebsforschung ab – von der Grundlagenforschung bis hin zur klinischen Forschung, Prävention und Outcome-Forschung. Ein Schwerpunkt ist die konsequente Fortentwicklung der personalisierten Onkologie. Weitere DKTK-relevante Forschungsthemen umfassen die personalisierte Radioonkologie, den Einsatz von Machine Learning-Methoden für die Interpretation onkologischer Bildgebungsdaten, die pädiatrische Onkologie, Therapieresistenz und die Krebsimmuntherapie, insbesondere im Kontext von Kombinationstherapien.

Entwicklungen im Jahr 2020

• Infrastrukturen

Die am DKFZ entwickelte und auf alle DKTK Standorte ausgerollte Joint Imaging Platform (JIP) war 2020 im Zuge der BMBF-Initiative „Nationales Netzwerk der Universitätsmedizin zu Covid-19“ ein wichtiger Baustein bei der Etablierung der ersten deutschlandweiten Radiologie-Plattform „RACoon“ (Radiological Cooperative Network zur COVID-19-Pandemie), an der sich fast alle Universitätskliniken beteiligten.



DKFZ Hauptgebäude (© Tobias Tobias Schwerdt / DKFZ)



Blick in den Hörsaal des DKFZ beim DKTK Strategie-Retreat am 6. Oktober 2020 (© Carina Kircher / DKTK)

• Klinische Studien und studienbegleitende Forschung

Im Jahr 2020 sind mit MEMORI, CAR2Brain, SUPAN, MARRIAGE, NextGenLOGGIC und einer strategischen Initiative zu Covid-19 insgesamt sechs neue studienbegleitende Forschungsprojekte gestartet, die vom DKTK Standort Heidelberg aus ko-kordiniert werden oder an denen Heidelberger Krebsforscher mitwirken. Zudem startete Heidelberg als zweites Rekrutierungszentrum für die DKTK SORATRAM-Studie, einer Basket-Studie zur Behandlung fortgeschrittener Tumorerkrankungen mit BRAF-Mutationen und eingeschränkter Kinase-Aktivität.

• Kommunikation

Im Rahmen der „Nationalen Dekade gegen Krebs“ wurden die vier neuen NCT-Standorte für den Ausbau des NCT-Netzwerkes bekannt gegeben sowie Initiativen für die Krebs-Prävention vorangebracht. Am 17. und 18. September lud das DKFZ zum 2. Internationalen Krebspräventionskongress ein – mit dem Ziel, die Präventionsforschung deutschland- und europaweit voranzubringen. Im Zuge der deutschen EU-Ratspräsidentschaft 2020 veranstaltete das DKFZ gemeinsam mit dem Bundesgesundheitsministerium am 3. September das internationale Expertentreffen „Improving Cancer Care in Europe“ in Heidelberg.

Der Patientenbeirat Krebsforschung des DKFZ und DKTK veröffentlichte 2020 eine Stellungnahme zu Aktivitäten des DKFZ während der COVID-19-Pandemie und verabschiedete eine Empfehlung an den Stiftungsvorstand des DKFZ zum Thema Datenschutz in der medizinischen Forschung.

DKTK Partnerstandort München

Standortsprecher:

Prof. Dr. Wilko Weichert, Direktor des Instituts für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie der TUM

Stellvertretender Standortsprecher:

Prof. Dr. Dr. Michael von Bergwelt, Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik III am LMU Klinikum

Forschungsprofil

Die veränderten Signalwege in Krebszellen zu verstehen ist einer der Forschungsschwerpunkte, den die Wissenschaftler und Ärzte des DKTK Standortes München gemeinsam untersuchen. Dabei fußen die Ansätze auf der funktionellen Charakterisierung von Krebserkrankungen in präklinischen Modellsystemen, mit dem Ziel, neue molekulare Krebsmechanismen aufzuklären. Die so gewonnenen Erkenntnisse werden in passgenaue, individuell auf den Tumor zugeschnittene, molekularzielgerichtete Therapieformen für Patienten übersetzt. Die beiden Kernbereiche der mechanistischen Modellierung und molekular-zielgerichteten Therapien werden zudem durch neue Forschungsansätze ergänzt, bei denen Zellen und Mechanismen des Immunsystems dafür genutzt werden, Krebserkrankungen zu bekämpfen (Immunonkologie). Der DKTK Standort München ist insbesondere auf gastrointestinale Krebserkrankungen wie Bauchspeicheldrüsen-, Magen- und Darmkrebs (z.B. Arbeitsgruppe Saur, siehe obere Abbildung) sowie Leukämien und maligne Lymphome spezialisiert. Gemeinsam wird in den regelmäßigen DKTK Krebskolloquien und im jährlichen DKTK Munich Cancer Retreat über die aktuellen Ergebnisse aus Forschung und Studien diskutiert, in 2020 virtuell unter anderem mit hochrangigen Wissenschaftlern aus Amsterdam und London.

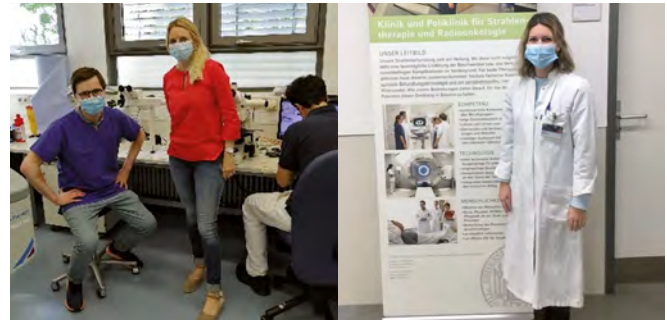
Entwicklungen im Jahr 2020

• Munich OncoTrack

Die Münchner Fellows der DKTK School of Oncology können seit dem Jahr 2020 am Munich OncoTrack teilnehmen. In verschiedenen Kurzrotationen „über die Isar“ erhalten sie über drei Jahre gezielt Einblicke in Bereiche jenseits ihres eigenen onkologischen Fachbereichs. In 2020 besuchte u.a. ein Fellow des LMU Klinikums die Pathologie der TUM und eine Fellow des Klinikums rechts der Isar die Radioonkologie des LMU Klinikums (siehe untere Abbildungen).



Wissenschaftler der AG Saur, DKTK Professur für Translationale Tumorforschung
(© M. Zukowska, AG Saur)



Munich OncoTrack: Fellows der School of Oncology besuchen Fachabteilungen „über die Isar“, hier die Pathologie, TUM und Radioonkologie, LMU Klinikum.
(© J. Hildebrand, V. Dill)

• ESMO Lifetime Achievement Award 2020

Die höchste internationale Auszeichnung auf dem Gebiet der Onkologie wurde an Prof. Nadia Harbeck, Leiterin des Brustzentrums und Professorin für konservative Onkologie des LMU Klinikums am DKTK Partnerstandort München verliehen. Damit wird ihr Engagement für die weltweite Krebsforschung und -ausbildung gewürdigt. Sie ist die erste deutsche Forscherin, die diese Auszeichnung erhält.

• Zusammenarbeit DKTK und DZIF

Durch die räumliche Integration der Forschungsgruppe von Dr. Andreas Moosmann (DZIF) in Labore am DKTK Standort München wurde auch die wissenschaftliche Zusammenarbeit der beiden DZGs verstärkt. Im onkologischen Kontext erforscht seine Arbeitsgruppe die Reaktion des Immunsystems auf Virusinfektionen. Mit seiner Expertise trägt er zu der im Sommer 2020 neu gestarteten DKTK Strategischen Initiative COVID-19 bei.

• Internationaler Immunonkologiekongress

Trotz der Einschränkungen durch die COVID-19-Pandemie konnte im Oktober 2020 der 7. ITOC-Kongress zu Immunotherapy of Cancer unter Leitung von Prof. Michael von Bergwelt mit Vortragenden und Teilnehmern aus aller Welt stattfinden.

• Neue molekulare Initiativen im DKTK

Zwei vom DKTK Standort München konsortiumsweit koordinierte Initiativen sind in 2020 für eine Förderung ausgewählt worden. Die DKTK MTB-Allianz hat sich zum Ziel gesetzt, die Molekularen Tumorboards (MTBs) an allen DKTK Standorten zu harmonisieren und zusammenzuführen. Die DKTK ExLiquid-Initiative nutzt das Potenzial von Blutuntersuchungen zur Bestimmung des molekularen Profils von Krebserkrankungen von MTB-Patienten, um deren Therapien individuell zuzuschneiden.

DKTK Partnerstandort Tübingen

Standortsprecher:

Prof. Dr. Klaus Schulze-Osthoff, Abteilungsleiter im Interfakultären Institut für Biochemie der Universität Tübingen

Stellvertretender Standortsprecher:

Prof. Dr. Hans-Georg Rammensee, Abteilungsleiter Immunologie im Interfakultären Institut für Zellbiologie der Universität Tübingen

Forschungsprofil

Der DKTK Partnerstandort Tübingen ist auf die Entwicklung patientenindividueller Impfstoffe und innovativer Antikörper für die Krebstherapie spezialisiert. Daneben nutzen die Wissenschaftler zellvermittelte Therapien (CAR-T-Zell-Therapien) und onkolytische Viren (Virotherapie). Ergänzend zum immunologischen Fokus werden die Bereiche Bildgebung und funktionelle Genomik ins DKTK eingebracht. Für die Entwicklung personalisierter Impfstoffe werden für jeden Patienten die jeweils tumorspezifischen Antigene (Zelloberflächenstrukturen, die vom Immunsystem erkannt werden) identifiziert, um daraus einen patientenindividuellen Impfstoff herzustellen. Die Wirksamkeit der Immuntherapie wird in einer Immun-Monitoring-Einheit überwacht. In einer klinischen Pilotstudie wurden diese maßgeschneiderten Peptid-Impfstoffe bei Glioblastom-Patienten bereits getestet (Hilf et al., Nature 2019). Derzeit läuft eine neue Studie bei der chronischen lymphatischen Leukämie, erstmals mit dem neuentwickelten Impfstoffverstärker XS15.

Ein weiterer Schwerpunkt ist die Entwicklung und Anwendung optimierter monospezifischer und bispezifischer Antikörper. Sie fördern die Interaktion der Immun- mit den Krebszellen, wodurch diese gezielt beseitigt werden. Neben den bereits anwendungsreifen Antikörpern befinden sich weitere erfolgsversprechende Antikörperperformate in der Pipeline.

Entwicklungen im Jahr 2020

• Struktureller Ausbau

Das Molekulare Tumorboard, in dem genomische Daten und individuelle Therapiekonzepte von Patienten diskutiert werden, wurde im ZPM als zentrale Plattform etabliert. Zusammen mit der IT der Klinischen Kommunikationsplattform wurde die Datenbank CentraXX ausgebaut, sodass klinische und molekulare Daten von mehr als 120.000 Tübinger Krebspatienten zentral vorliegen. Seit 2019 fördert die Exzellenz-



GMP-Zentrum Tübingen (© Prof. Hans-Georg Rammensee)



Abfüllung eines Peptid-Impfstoffs im GMP-Zentrum
(© Marion Richter / Abt. Immunologie)

Initiative des Tübinger Exzellenzcluster iFIT (Individualisierung von Tumorthérapien durch molekulare Bildgebung und funktionelle Identifizierung therapeutischer Zielstrukturen) als deutschlandweit einziges onkologisches Cluster, an welchem mehrere DKTK Forscher beteiligt sind. Im Rahmen der Nationalen Dekade gegen Krebs wurde Tübingen als einer von vier neuen Standorten des NCT ausgewählt und trägt zukünftig auch in diesem Netzwerk zur Entwicklung neuer innovativer Therapiekonzepte bei.

• Höhepunkte in 2020

Derzeit wird eine klinische Studie zur Evaluierung eines optimierten proprietären bispezifischen PSMAxCD3-Antikörpers bei Patienten mit Prostatakarzinom durchgeführt. Es handelt sich dabei um den ersten Antikörper in der Krebsimmuntherapie, der in einem akademischen Setting ausschließlich durch öffentliche Mittel (DKTK, Helmholtz) entwickelt wurde. Bereits zum vierten Mal hat der DKFZ/DKTK Professor Helmut Salih gemeinsam mit seinem Kollegen Prof. Gundram Jung eine Förderung über den Helmholtz-Validierungsfonds mit je 2,6 Mio. Euro zur Entwicklung neuartiger Antikörper für die Krebstherapie eingeworben.

Mit einem südkoreanischen Biotech-Unternehmen wurde ein erster Lizenz- und Kooperationsvertrag für die Herstellung von zwei neuartigen Immunzytokinen abgeschlossen. Des Weiteren mündete die Entwicklung neuer innovativer Antikörper für die Krebstherapie (from bench to bedside) in 5 aussichtsreichen Patentanmeldungen.

Das neue immunstimulierende Adjuvans (Wirkverstärker) XS15 ist ein vielversprechender Kandidat für den Einsatz in Peptid-Impfstoffen (Rammensee et al., J Immunother Cancer 2019). XS15 wird derzeit in einer SARS-CoV-2-Impfstudie und in einer personalisierten Impfstudie bei CLL-Patienten eingesetzt.

Finanzen und Personal

Das DKTK wird vom Bund (90 Prozent) und den Bundesländern (10 Prozent) gefördert, in denen die DKTK Standorte angesiedelt sind.

Ausgaben

Im Jahr 2020 wurden im DKTK 28,2 Mio. Euro verausgabt. Für Personal wurde mehr als die Hälfte verwendet (55%). Etwa ein Drittel der Ausgaben wurde für Sachmittel (38%) sowie sieben Prozent für Investitionen eingesetzt.

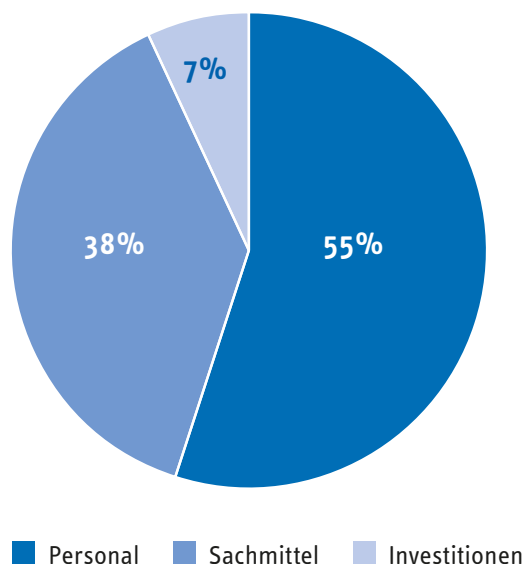
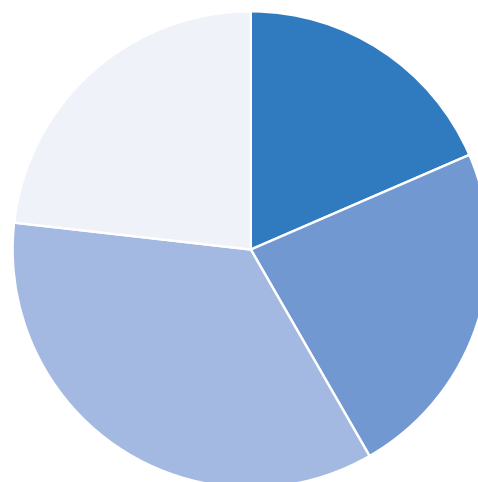


Abbildung: Aufteilung der Ausgaben des DKTK 2020

Personal

Im Jahr 2020 wurden im DKTK 319 Personen bzw. 259 Vollzeit-äquivalente finanziert (Stand: 31.12.2020). Den größten Anteil daran machen Wissenschaftler mit 35 Prozent aus. Promovierende („Doctoral Researchers“) sind mit 19 Prozent vertreten. Etwa ein Viertel der DKTK-finanzierten Beschäftigten (23%) besteht aus wissenschaftsunterstützenden Mitarbeitern, z.B. technischen Assistenten, und 23 Prozent des Personals ist in koordinierenden Funktionen und Infrastrukturen tätig.



- Promovierende
- Koordination / Infrastruktur
- Wissenschaftler/innen
- Wiss.-Techn. Personal

Abbildung: Zusammensetzung des Personals

Das DKTK Personal ist international. Etwa 23 Prozent der Befragten kommen aus dem Ausland. Mehr als 30 Nationalitäten sind vertreten.

Vom DKTK-finanzierten Personal sind 62 Prozent Frauen. In den DKTK Gremien liegt der Frauenanteil im Lenkungsausschuss bei 30 Prozent und im Wissenschaftlichen Beirat bei 45 Prozent.

Neben den DKTK-finanzierten Beschäftigten wirken im DKTK noch viele weitere Wissenschaftler mit, die aus Eigenmitteln der Partner finanziert werden. Insgesamt sind im DKTK mehr als 1.000 Wissenschaftler und forschende Ärzte aktiv.

Professuren

Für den DKTK Standort Frankfurt konnte Prof. Dr. Florian Buettner für die W2-Professur Bioinformatik in der Onkologie gewonnen werden. Er nahm seine Forschungstätigkeit im Oktober 2020 auf. Sein Schwerpunkt liegt in der Entwicklung umfassender und hoch skalierbarer latenter Variablenmodelle, die universell für die Analyse von Daten aus einer Vielzahl von Datenquellen im biomedizinischen Bereich einsetzbar sind. Im Fokus steht der Bereich Einzelzell „omics“ und die Translation experimenteller Daten in die klinische Praxis.

Abkürzungsverzeichnis

AML	Akute Myeloische Leukämie
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
CCC	Comprehensive Cancer Center
CCP	Klinische Kommunikationsplattform (Clinical Communication Platform)
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
DKTK	Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung
DZG	Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung
GBA	German Biobank Alliance
GBN	German Biobank Node
GMP	Good Manufacturing Practice – gute Herstellungspraxis
GSH	Georg-Speyer-Haus
HPV	Humane Papillomviren
HZDR	Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf
IIT	Investigator Initiated Trial – von Prüfarzten oder Studienzentren initiierte Studie ohne kommerzielles Interesse
INFORM-Register	INdividualized Therapy FOr Relapsed Malignancies in Childhood –Präzisionsonkologieprogramm für fortgeschrittene Krebserkrankungen bei Kindern
KI	Künstliche Intelligenz (Artificial Intelligence, AI)
KITZ	Hopp-Kindertumorzentrum Heidelberg
KUM	Klinikum der Universität München (ab März 2020: LMU Klinikum)
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
MASTER-Programm	Molecularly Aided Stratification for Tumor Eradication – Präzisionsonkologie-Programm für fortgeschrittene Krebserkrankungen bei Erwachsenen von DKFZ, NCT und DKTK
MII	Medizininformatik-Initiative
MRI	Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München
NCRO	Nationales Centrum für Strahlenforschung in der Onkologie
NCT	Nationales Centrum für Tumorerkrankungen
nNGM	Nationales Netzwerk Genomische Medizin
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
RadPlanBio	RadiationDosePlan-Image / Biomarker-Outcome-Plattform
TUM	Technische Universität München
UCT	Universitäres Centrum für Tumorerkrankungen Frankfurt
WTZ	Westdeutsches Tumorzentrum am Universitätsklinikum Essen
ZPM	Zentrum für Personalisierte Medizin, Tübingen

Impressum

Herausgeber:

Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK)
 Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
 Stiftung des öffentlichen Rechts
 Im Neuenheimer Feld 280
 69120 Heidelberg

Vorstand:

Prof. Dr. Michael Baumann
 Ursula Weyrich

Leitung der DKTK Koordinierungsstelle:

Dr. Anette Reil-Held
 Prof. Dr. Stefan Joos

Redaktion und Projektmanagement:

Dr. Nadine Ogrissek
 Dr. Katja Engelmann

Layout:

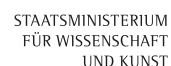
Piva & Piva
 Studio für visuelles Design, Darmstadt

Druck:

ZVD Kurt Döringer GmbH & Co.KG
 Heidelberg

www.dktk.org

Wir danken unseren Zuwendungsgebern:



Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK)
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Stiftung des öffentlichen Rechts
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg
Tel. +49 (0) 6221 42 1657
E-Mail dktk@dkfz-heidelberg.de
www.dktk.org