DKTK Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung

Translationale Krebsforschung

Vom Molekül zur Therapie

dkfz. DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT

Translationale Krebsforschung

Vom Molekül zur Therapie

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

Grußwort

Starke Partner im Kampf gegen Krebs

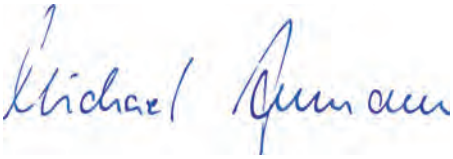
Die Fortschritte der modernen Krebsforschung haben uns in den letzten Jahren gezeigt: Jeder Tumor ist molekular einzigartig und kann sich im Therapieverlauf noch weiter verändern. Das Zusammenspiel von genetischer Veranlagung, Lebensart und Umwelteinflüssen machen die Krankheit Krebs noch vielgestaltiger.

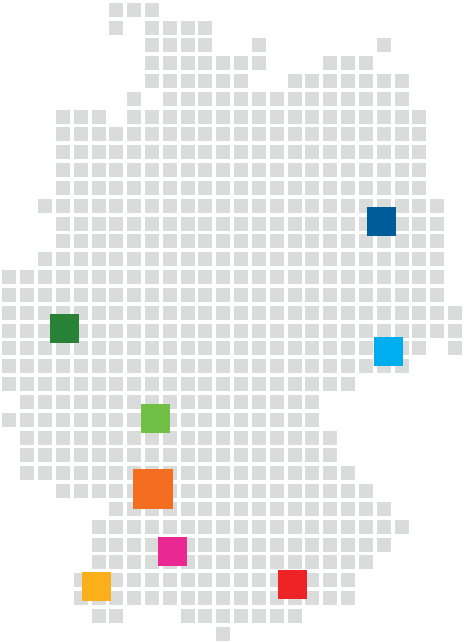
Ein zentrales Schlagwort der Zukunft bleibt deshalb die personalisierte Onkologie, damit jede Patientin und jeder Patient eine auf ihn zugeschnittene Behandlung erhält. Die moderne Grundlagenforschung hat dafür bereits viele Ansatzpunkte geliefert. Die Herausforderung für uns liegt jetzt darin, die vielversprechendsten Innovationen für die Prävention, Diagnose und Therapie möglichst schnell zu „übersetzen“ und in die klinische Entwicklung zu bringen.

Diesen Prozess zu beschleunigen ist die Aufgabe des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK). Als gemeinsame Initiative des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF), der beteiligten Bundesländer und des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) wurde es als eines der sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) im Oktober 2012 gegründet. Seither arbeiteten im DKTK Wissenschaftler der grundlagen- und klinisch orientierten Spitzenforschung an mehr als 20 Institutionen und Universitätskliniken disziplinübergreifend zusammen.

Mit dem Aufbau überregionaler Strukturen und gemeinsamer Translationszentren an acht Standorten ist es gelungen, einen einzigartigen Rahmen für die kliniknahe Krebsforschung in Deutschland zu schaffen. Eine neue Generation von „Clinician“ und „Medical Scientists“ erhält standortübergreifend Zugang zu modernsten Technologien, IT-Strukturen und Fördermöglichkeiten für klinisch-orientierte Forschungsprojekte. Diese beispielhafte Zusammenarbeit von Grundlagen- und klinischer Forschung eröffnet neue Chancen, die Behandlungsmöglichkeiten von Krebspatienten deutschlandweit nachhaltig zu verbessern und die internationale Krebsforschung mitzugestalten.

Professor Dr. Michael Baumann
Wissenschaftlicher Stiftungsvorstand des
Deutschen Krebsforschungszentrums
und Sprecher des Deutschen Konsortiums für
Translationale Krebsforschung





Das DKTK in Kürze

Das Deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) ist eine gemeinsame, langfristige Initiative des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF), der beteiligten Bundesländer, und des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ). Es wurde als eines der sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) im Oktober 2012 gegründet und wird im Rahmen eines institutionellen Fördermodells finanziert.

Mit dem DKFZ als Kernzentrum kooperieren Forschungseinrichtungen und Kliniken an Standorten in Berlin, Dresden, Essen/Düsseldorf, Frankfurt/Mainz, Freiburg, Heidelberg, München und Tübingen, um optimale Bedingungen für die kliniknahe Krebsforschung zu schaffen.

Das DKTK fördert interdisziplinäre Forschungsthemen an der Schnittstelle zwischen Grundlagenforschung und Klinik, sowie klinischen Studien von innovativen Therapie- und Diagnoseverfahren.

Eine Kernaufgabe des Konsortiums ist es, kontinuierlich zu prüfen, wie Ergebnisse aus der Grundlagenforschung für eine zunehmend individualisierte Prävention, Diagnostik und Behandlung von Krebs genutzt werden können.

Translationale Krebsforschung – Die Brücke zwischen Labor und Klinik 6

DKTK-Programm Krebsimmuntherapie
Schützenhilfe für die körpereigene Abwehr 8

DKTK-Programm Zielgerichtete Therapien
Den Schwachpunkt des Tumors im Visier 10

DKTK-Programm Molekulare Diagnostik, Früherkennung und Biomarker
Krebserkrankungen werden neu sortiert 12

DKTK-Programm Strahlentherapie und Bildgebung
Präzise Diagnostik – Präzise Bestrahlung 14

DKTK-Programm Molekulare Mechanismen der Krebsentstehung
Geballte Aktion gegen Bauchspeicheldrüsenkrebs 16

DKTK-Plattform Klinische Kommunikation (CCP)
Datendrehscheibe für die vernetzte Forschung 18

DKTK-Plattform Krebsgenomanalyse und Proteomanalyse
Molekulare Schaltpläne für Diagnostik und Therapiekontrolle 20

DKTK-Ausbildung School of Oncology
Spezialisten an der Schnittstelle zwischen Labor und Klinik 22

Entwicklung vom Labor zur Klinik im DKTK 24

DKTK-Standorte und -Lenkungsausschuss 26

Zahlen und Fakten 28

Translationale Krebsforschung

Die Brücke zwischen Labor und Klinik

Damit erfolgreiche Krebsforschung beim Patienten ankommt, müssen Ärzte und Krebsforscher eng zusammenarbeiten. Im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung, kurz DKTK, kooperieren Krebsforscher und Mediziner an acht Standorten in ganz Deutschland. Ziel ist es, neue diagnostische und therapeutische Ansätze schneller in die klinische Praxis zu bringen. Im DKTK entwickeln die Partner standortübergreifende Konzepte, um jedem einzelnen Patienten eine passgenaue Behandlung anbieten zu können.

In den Industrienationen ist Krebs die zweithäufigste Todesursache. Rund 500.000 Menschen erkranken in Deutschland jährlich neu an Krebs. Prostatakrebs, Lungen- und Darmkrebs sind dabei die häufigsten Krebserkrankungen bei Männern. Frauen sind am häufigsten von Brustkrebs und Tumoren des Darms und der Lunge betroffen.

Dank der enormen Fortschritte der Krebsforschung können einige dieser Krebserkrankungen bei frühzeitiger Diagnose heute erfolgreich behandelt werden. Bestimmte Blutkrebsformen im Erwachsenenalter sind durch moderne Medikamente zu chronischen Erkrankungen geworden. Eine 50-jährige Frau, bei der Brustkrebs diagnostiziert wird, hat heute eine doppelt so hohe Überlebenschance wie ihre Mutter im gleichen Alter. Für andere Krebsformen stehen jedoch nach wie vor kaum erfolgreiche Therapien zur Verfügung, weil die Tumoren schwer zugänglich sind oder zu spät erkannt werden. Hinzu kommt, dass Krebserkrankungen, auch wenn sie im gleichen Organ auftreten, oft völlig unterschiedliche genetische Ursachen besitzen, die über den Erfolg einer Therapie entscheiden.

Personalisierte Krebsmedizin im DKTK: Für jeden Patienten die richtige Therapie

Die umfassende, molekulare Untersuchung von Tumorgewebe und Blut gehört zu den Schlüsseltechnologien der modernen Krebsforschung im DKTK. Genomanalysen, Genaktivitätsmuster und Strukturanalysen von Eiweißen fördern die winzigen Unterschiede zutage, in denen bestimmte Proteine in Tumorzellen und gesunden Zellen voneinander abweichen und die in ihrer Summe zu bösartigen Krebserkrankungen führen können.
Anhand der Ergebnisse können Wissenschaftler Schwachstellen identifizieren, mit denen sich der Tumor punktgenau angreifen lässt und Strategien entwickeln, mit denen sie die Therapieresistenzen bestimmter Tumoren überwinden können. Ziel ist die individualisierte Krebsmedizin: In den Tumorprofilen zahlreicher Patienten suchen die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des DKTKs nach charakteristischen Biomarkern, um Tumorarten genau zu diagnostizieren und den Verlauf von Krebserkrankungen vorherzusagen. Ziel ist es, jedem Patienten die Behandlung mit den größten Erfolgsaussichten empfehlen zu können.

Kräfte bündeln – Spitzentechnologien zusammenführen

Mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) als Kernzentrum vereint das DKTK mehr als 20 Forschungszentren und Unikliniken in acht Translationszentren innerhalb Deutschlands. Das DKTK fördert die interdisziplinäre Krebsforschung und prüft in klinischen, Register- und epidemiologischen Studien, wie Ergebnisse aus der Grundlagenforschung für die Diagnose und personalisierte Behandlung von Krebs umgesetzt werden können.
Darüber hinaus sind viele neue Verfahren und die Einführung von Standards nötig, um die Chancen der individualisierten und zielgerichteten Krebsmedizin in der Praxis nutzen zu können. Die an unterschiedlichen Einrichtungen erhobenen Tumordaten müssen denselben Qualitätsstandards entsprechen, um vergleichbar zu sein.

Für eine Harmonisierung der Datenerhebung und den kontinuierlichen Informationsaustausch sorgt die Clinical Communication Plattform (CCP) des DKTK. Wissenschaftler und Ärzte im DKTK erhalten damit Zugang zum klinischen Datenpool, um neue Studien zu planen. Zudem stehen Ihnen die Spitzentechnologien aller Standorte zur Verfügung. Dazu zählen Anlagen für die Produktion bestimmter Wirkstoffe, Hochdurchsatztechnologien für das Genomscreening und technische Innovationen wie die Schwerionentherapie, die heute mit nie gekannter Präzision Tumore zerstören kann.

„Das DKTK versteht sich als Triebfeder der translationalen und klinischen Krebsforschung in Deutschland. Die institutionelle, langfristig angelegte Förderung des BMBF und der beteiligten Länder schafft hier die Voraussetzung, nachhaltige Strategien für die Krebsbekämpfung und Patientenversorgung zu entwickeln."

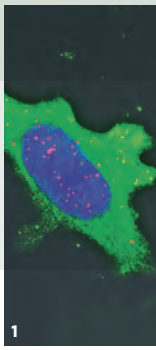
Prof. Dr. Wolfgang Hiddemann, DKTK München

Attraktive Angebote für Spezialisten

Medizinische Krebsforschung braucht Experten, die sowohl die naturwissenschaftliche Herangehensweise beherrschen, als auch die notwendige klinische Erfahrung mitbringen. Mit neuen Professuren und Ausbildungsmöglichkeiten fördert das DKTK gezielt den Nachwuchs an der Schnittstelle zwischen Grundlagenforschung und Klinik. Eine bislang in Deutschland einzigartige Spezialisierungsmöglichkeit bietet die DKTK School of Oncology. Als multidisziplinäre Trainingsplattform für Wissenschaftler und forschende Ärzte vermittelt sie das nötige Expertenwissen, damit sich Ärzte und Wissenschaftler gleich zu Beginn ihrer Karriere optimal auf den Bereich translationale Onkologie vorbereiten können.

Schützenhilfe
für die körpereigene Abwehr

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


1

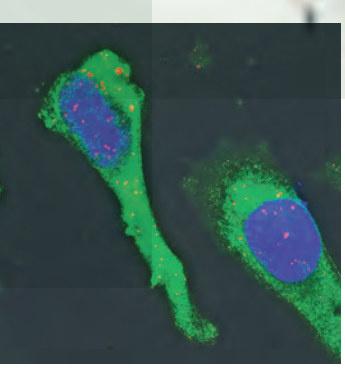
Immuntherapien sind derzeit ein großer Hoffnungsträger in der Krebsmedizin. Antikörper-basierte Arzneistoffe wie zum Beispiel Trastuzumab, wirken über das Immunsystem der Patienten, indem sie an krebsspezifische Moleküle auf der Tumorzelloberfläche binden und körpereigene Immunzellen anlocken, die die Tumorzellen zerstören. „Das Problem bei vielen Antikörpern ist jedoch, dass sie nicht ausschließlich krebsspezifisch sind. Sie führen dazu, dass auch körpereigene Zellen, die diese Moleküle auf ihrer Zelloberfläche präsentieren, abgetötet werden“, sagt Professor Hans-Georg Rammensee, der zu den Pionieren der personalisierten Krebsimmuntherapie gehört. Er sucht neue tumorspezifische Antigene (kleine Eiweißfragmente, Peptide), die von den körpereigenen T-Zellen zuverlässig als fremd erkannt werden.

Peptidimpfungen bei Krebs: Ziel ist der personalisierte Impfstoff

Doch wie lassen sich diese Peptide für Immuntherapien nutzen? Ein Ansatz ist, veränderte Peptide des Tumors auszuwählen und daraus eine therapeutische Impfung herzustellen. Ein zweiter Weg nutzt körpereigene Eiweiße, die auch in normalen Geweben vorkommen können, die aber in der Tumorzelle stark überrepräsentiert sind. Ein aus zehn Peptiden bestehender Impfstoffcocktail wurde bereits an mehreren Patienten mit Nierenkarzinom erfolgreich getestet.

Ein großes Ziel ist eine personalisierte Immuntherapie, bei der beim individuellen Patienten Tumorzellen analysiert und ein genau dazu passender Impfstoff angefertigt wird. Ob das erfolgreich ist, soll die iVacALL-Studie bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie zeigen: Nach der systematischen Analyse des Erbguts und der Genaktivität der Tumorzellen werden im Mittel 30 potentielle Antigene identifiziert. Diese unterscheiden sich immer zwischen den einzelnen Patienten. „Es macht also Sinn, die Impfungen zu personalisieren“, so Rammensee.

Eine personalisierte Krebsimpfung für Patienten mit Hirntumoren („Gliomen“) hat auch die NOA-16-Studie zum Ziel, die Professor Michael Platten in Heidelberg leitet. Entscheidendes Kriterium für eine Teilnahme an



dieser Studie ist ein Fehler im IDH1-Gen der Tumore. Diese Mutation führt zu einer Veränderung an der Oberfläche des Enzyms und ist somit für das Immunsystem gut erkennbar. Platten und seine Kollegen wollen unter anderem sehen, wie genau das Immunsystem der Patienten mit dem gegen die Mutation gerichteten Peptid-Impfstoff umgeht: „Damit wollen wir herausbekommen, welche Patientengruppen besonders gut auf den Impfstoff ansprechen, um dann in einer Phase-2-Studie noch zielgerichteter behandeln zu können."

Eine Schwierigkeit bei allen Studien zu Peptidimpfungen besteht darin, den Herstellungsprozess so weit zu standardisieren, dass er den Kriterien der „Good Manufacturing Practice" (GMP) genügt. Am DKTK-Standort Tübingen ist eine solche GMP-Facility in enger Abstimmung mit dem deutschen Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel (Paul-Ehrlich-Institut, PEI) entstanden. Auch Platten bekommt „sein" Peptid aus Tübingen: „In Heidelberg stellen wir damit den Impfstoff her, der innerhalb von 24 Stunden verabreicht werden muss. Durch die exzellente Infrastruktur funktioniert das auch an den sieben anderen DKTK Standorten, die alle in die Studie involviert sind."

Die T-Zelle als Präzisionswaffe

Eine andere Strategie verfolgen DKTK-Wissenschaftler um die Professoren Gerald Willimsky und Thomas Blankenstein in Berlin. Sie verimpfen nicht Peptide, sondern injizieren patienteneigene T-Zellen. Der Trick: Die T-Zellen werden vorher genetisch so umprogrammiert, dass ihre Rezeptoren die Tumorzellen spezifisch erkennen. „So können Krebszellen extrem effizient abgetötet werden. Das Entscheidende dabei ist, das Zielantigen so auszuwählen, dass nur die Krebszellen zerstört werden", sagt Willimsky. Die DKTK-Strukturen sind für die T-Zell-Forscher eine große Hilfe: „Wir haben dadurch Zugang zu einer sehr großen Zahl an Patienten und zu modernsten Sequenzierungstechniken. So können wir eine T-Zell-Rezeptor-Bibliothek für die Onkologie erstellen und Patienten schnell eine individualisierte Therapie anbieten."

Für die Gewinnung der humanen T-Zell-Rezeptoren nutzen die Wissenschaftler unter anderem transgene Mäuse, die auf ihren T-Zellen solche menschlichen Rezeptoren bilden. Die jeweils geeigneten T-Zell-Rezeptoren werden dann auf die T-Zellen des Patienten übertragen. Die Anforderungen an den Herstellungsprozess sind dabei mindestens so hoch wie bei den Peptidvakzinen. „Bei individuellen Mutationen brauchen wir letztlich für jeden Patienten einen eigenen Raum für die Herstellung", so Willimsky. Aktuell läuft eine erste klinische Prüfung an Patienten mit bösartigem multiplem Myelom an. Weitere Studien werden bald durch die kürzlich ausgebaute GMP-Facility für T-Zellen ermöglicht, von der auch die anderen Standorte profitieren werden.

1 Hirntumorzellen, die mutiertes IDH1 (grün) an ihrer Oberfläche tragen. Ein am DKTK von Professor Michael Platten entwickeltes Nachweisverfahren zeigt, dass das mutierte Peptid dem Immunsystem auf speziellen Molekülen präsentiert wird, den MHC-Molekülen (rot). Zellkerne sind blau.

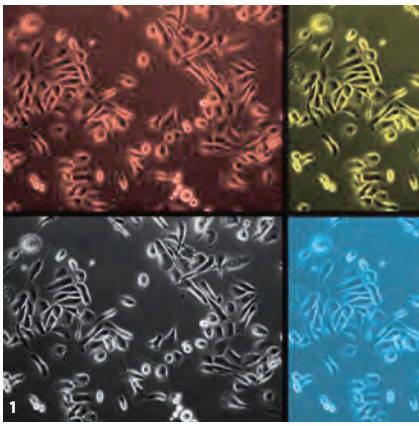
Den Schwachpunkt des Tumors im Visier

Je besser Wissenschaftler die molekularen Grundlagen von Tumorerkrankungen verstehen, umso erfolgreicher ist die Suche nach geeigneten Zielmolekülen für neue Therapieansätze. Im DKTK-Programm Zielgerichtete Therapien werden molekulare Pfade untersucht, an denen Krebsmedikamente ansetzen können. Innovative klinische Studien helfen anschließend dabei, diese Medikamente möglichst rasch in die klinische Anwendung zu bringen.

Mit den molekularen und genetischen Methoden der modernen Krebsforschung können Wissenschaftler immer häufiger Krebsmechanismen aufklären, die über den Erfolg einer Behandlung entscheiden. So werden Patienten mit der seltenen akuten Promyelozyten-Leukämie (APL) schon lange mit einem Abkömmling des Vitamin A behandelt, ATRA genannt. Warum diese Therapie bei keiner anderen Form der akuten myeloischen Leukämie (AML) anschlug, blieb lange ungeklärt. Erst vor wenigen Jahren entdeckte man, dass es ein Enzym gibt, welches mit darüber entscheidet, ob ATRA wirkt oder nicht, die Lysin-spezifische Demethylase-1 (LSD-1). Das Protein verändert das Ablesen entscheidender Gene im Erbgut. Nach zielgerichteten Therapien, die dort ansetzen, suchen die Professoren Michael Lübbert, Manfred Jung und Roland Schüle am Standort Freiburg, in dem DKTK-Projekt LACID.

LSD-1-Hemmer: Eine neue Option bei Leukämie?

Zufällig gibt es mit Tranylcypromin (TCP) ein in der Psychiatrie zugelassenes Medikament, das auch LSD-1 hemmt. „Das evaluieren wir jetzt in Kombination mit ATRA in der TRANSATRA-Studie“, erläutert Michael Lübbert. Die Studie findet an sechs von acht DKTK-Standorten statt. Zielgruppe sind Patienten mit jenen zahlreichen Unterformen der AML, bei denen ATRA alleine nicht wirkt. „Es geht uns vor allem um ältere Patienten, die bereits vorbehandelt sind und bei denen die Standardchemotherapie nicht mehr anschlägt“, betont Michael Lübbert.


1

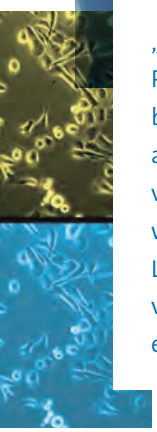
Roland Schüle und Kollegen versuchen im LACID-Projekt auch weitere Hemmstoffe von LSD-1 zu finden, die wirksamer sind als TCP. Außerdem evaluieren die Wissenschaftler wei-

tere Krebserkrankungen, bei denen eine LSD-1-Hemmung sinnvoll wäre, wie zum Beispiel bei Prostatakrebs, der viel häufiger auftritt als die AML. „Krebs generell und speziell auch das Prostatakarzinom tritt überwiegend bei älteren Patienten auf, die aggressive Therapien oft nicht mehr vertragen. Gerade für diese Patienten wäre eine gezielte Therapie wie die LSD-1-Hemmung, die viel besser verträglich ist als die Chemotherapie, ein echter Fortschritt“, meint Michael Lübbert.

Glioblastomtherapie anhand einer molekularen Landkarte

Eine internationale Vorreiterrolle haben DKTK-Forscher bei der Etablierung neuer, zielgerichteter Therapien gegen bösartige Tumoren des Gehirns, sogenannte Glioblastome. Besonders vielversprechend ist die N2M2-Studie, die im September 2016 starten wird. „Sie konzentriert sich auf Patienten, die auf die Standardchemotherapie nicht ansprechen und denen wir außer einer Bestrahlung bisher nichts anbieten können“, erläutert der Neurologe Professor Wolfgang Wick, Heidelberg.
Um molekulare Schwachstellen des Tumors zu finden, untersuchen die DKTK-Wissenschaftler für diese Studie Gewebeproben betroffener Patienten: „Wir analysieren die Gene, die Genaktivität und sogenannte epigenetische Faktoren, die das Ablesen der Erbsubstanz beeinflussen können. Die Patienten kommen von allen acht DKTK-Standorten, und die molekularen Analysen erfolgen standardisiert in Heidelberg“, so Wick. Die molekulare Analytik liefert eine Art Aktivitätskarte der molekularen Signalwege des individuellen Tumors. Sie dient dazu, die Patienten dem erfolgversprechendsten von sieben unterschiedlichen Studienarmen zuzuteilen und dann gezielt zu behandeln.
Schlägt eine Behandlung an, wird sie in einer klinischen Phase II-Studie überprüft, um sie dann möglichst rasch breiter zur Verfügung stellen zu können. Die DKTK-Strukturen hält Wick für ideal, um eine solch komplexe Studie bei einer eher seltenen Erkrankung durchzuführen: „Wir können unter dem Dach von DKTK eine klinische Studie durchführen, an der genügend Patienten teilnehmen, um zu aussagekräftigen Ergebnissen zu gelangen.“

„Krebs generell und speziell auch das Prostatakarzinom tritt überwiegend bei älteren Patienten auf, die aggressive Therapien oft nicht mehr vertragen. Gerade für diese Patienten wäre eine gezielte Therapie wie die LSD-1-Hemmung, die viel besser verträglich ist als die Chemotherapie, ein echter Fortschritt.“



1 Krebszellen der Prostata

Krebserkrankungen werden neu sortiert

Krebs ist nicht gleich Krebs, selbst wenn er bei zwei Patienten an genau der gleichen Stelle 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 ist natürlich auch für die Behandlung relevant. Im DKTK Programm Molekulare Diagnostik, Früherkennung und Biomarker liegt ein Schwerpunkt auf Krebserkrankungen von Kindern und Hirntumoren. Es wird nach Biomarkern gefahndet, um jeden einzelnen Patienten maßgeschneidert zu behandeln.

Im Juni 2015 fand am DKTK-Standort Heidelberg eine internationale Konferenz von Ärzten und Wissenschaftlern aus aller Welt statt, die auf Hirntumore spezialisiert sind. Es ging dabei um die Neufassung der internationalen Klassifikation der Hirntumore unter der Schirmherrschaft der Weltgesundheitsorganisation WHO. „In der neuen WHO-Klassifikation werden jetzt erstmalig nicht mehr nur einzelne mikroskopisch nachweisbare Marker berücksichtigt, sondern auch komplexe molekulare Muster wie zum Beispiel Veränderungen am Erbgut“, erläutert der Neurowissenschaftler und Mediziner Professor Guido Reifenberger vom Standort Essen/Düsseldorf. Bei der Entwicklung der neuen molekularen Diagnosemethoden spielt die hiesige Hirntumorforschung international ganz vorne mit. Innerhalb des DKTK haben sich Hirntumorexperten aller acht Standorte zusammengeschlossen, um mit gebündelten Ressourcen auch größere Studienprojekte stemmen zu können.

DKTK Brain Tumor Network: Neue Marker und Methoden für die Hirntumordiagnostik

Zu den neuen Biomarkern, die Auskunft darüber geben, wie gut ein Medikament anschlägt, gehört beispielsweise das Gen für die O6-Methylguanin-DNS-Methyltransferase (MGMT). Dieses Enzym spielt bei der DNA-Reparatur eine wichtige Rolle. Anhand von Methylgruppen an der Startsequenz des Gens können Wissenschaftler vorhersagen, ob zum Beispiel ein besonders aggressiv wachsender Hirntumor bei älteren Menschen, das Glioblastom, auf die Standardchemotherapie mit Temozolomid ansprechen wird. Ein weiterer wichtiger Marker ist ein genetischer Defekt mit der Bezeichnung 1p/19p, bei dem Patienten Stücke an den Chromosomen 1 und 19 fehlen. Patienten mit dem Chromosomenstückverlust

„Die molekularen Techniken ergänzen die seit langem etablierte mikroskopische Beurteilung eines Tumors und erlauben so eine wesentlich präzisere Diagnose."

sprechen nach einer Operation besser auf eine kombinierte Chemotherapie mit Bestrahlung an und haben daher bessere Überlebenschancen.

„Die molekularen Techniken ergänzen die seit langem etablierte mikroskopische Beurteilung eines Tumors und erlauben so eine wesentlich präzisere Diagnose ", erläutert Reifenberger. Ziel ist es, auch bei den etwas seteneren Tumoren solche Marker zu definieren. „Weiterhin geht es darum, im DKTK innovative klinische Studien zu initiieren, in denen wir anhand der neuen Biomarker Patienten erfolgreicher als bisher behandeln können."

INFORM-Studie: Kinder mit wiederauftretenden Tumoren gezielter behandeln

Wie solche auf molekularer Basis stratifizierten Studien aussehen können, zeigt das Beispiel der INFORM-Studie. Deutschlandweit gibt es pro Jahr etwa 500 Kinder, die nach scheinbar erfolgreicher Behandlung von Tumoren einen Rückfall ihrer Krebserkrankung erleiden. „Für diese Kinder gibt es nur in Ausnahmefällen Behandlungsstandards", betont der Kinderarzt und Wissenschaftler Professor Stefan Pfister. Er koordiniert die INFORM-Studie am Standort Heidelberg, mit der er diese ausweglose Situation verändern möchte. Anhand molekulargenetischer Marker, die bei jedem Kind mit Hilfe einer DNA-Sequenzierung aller Gene von Tumor- und normalen Zellen sowie anhand von Genaktivitätsanalysen ermittelt werden, erstellen die Wissenschaftler eine molekulare Landkarte des individuellen Tumors. Ziel ist, solche Medikamente einzusetzen, die zum jeweiligen molekularen Biomarkerprofil passen und bei denen deswegen die Hoffnung besteht, dass sie besonders gut wirken.

„In einer Pilotphase haben wir an sieben DKTK-Standorten und zahlreichen weiteren Einrichtungen die nötige Infrastruktur aufgebaut", so Pfister. Seit 2015 läuft jetzt an 58 Kliniken bundesweit die Registerphase der INFORM-Studie, bei der die Biomarker bestimmt und die jeweils behandelnden Ärzte individuell beraten werden. Ab 2017 sollen die Kinder innerhalb der INFORM-2-Studie anhand ihres molekularen Tumorprofils unterschiedlichen Studienarmen zugeordnet werden.

Schon jetzt ist das Interesse an der Studie groß: Im ersten Jahr wurden bereits 130 Kinder in die Studie eingeschlossen, also jedes dritte betroffene Kind in Deutschland. „Im Laufe des Jahres 2016 werden wir voraussichtlich auch Einrichtungen in den Niederlanden, der Schweiz, Schweden, England und möglicherweise Australien einbeziehen. Das Ganze ist ein erfolgreiches Beispiel dafür, wie ein Projekt, das im DKTK seinen Ausgang nahm, mittlerweile in die gesamte Versorgungslandschaft ausstrahlt", so Pfister.

1

Präzise Diagnostik – Präzise Bestrahlung

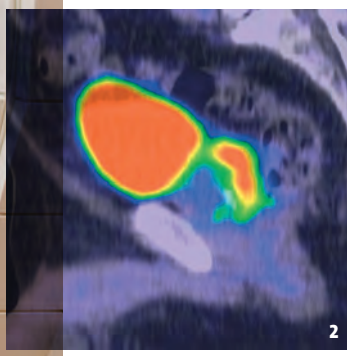
Eines der ältesten Verfahren gegen Krebs gehört heute zu den innovativsten Gebieten der Krebsmedizin: die Bestrahlung. Neue Technologien und die moderne Nuklearmedizin ermöglichen zielgenaue Therapie- und Diagnosevefahren, die früher undenkbar gewesen wären. So entwickelten Nuklearmediziner im DKTK ein hochpräzises, nicht-invasives Diagnoseverfahren, das auf der Anwendung radioaktiver Teilchen beruht. Und Radioonkologen haben im DKTK eine multizentrische IT-Plattform aufgebaut, die individuelle Bestrahlungspläne für den einzelnen Patienten erlaubt.

Viele Krebsarten können nur durch mehrfache Gewebeproben zuverlässig nachgewiesen werden. Um den Patienten diese oft belastenden Biopsien ersparen zu können, wird intensiv an innovativen, bildgebenden Diagnosemöglichkeiten gearbeitet. Die im DKTK entwickelte PSMA-Diagnose bei Prostatakrebs ist ein solches Verfahren. Etwa 90 Prozent aller Prostatakarzinome weisen an ihrer Oberfläche das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) auf. Nuklearmediziner vom DKTK-Standort Heidelberg können das Krebsprotein mit Hilfe des speziell entwickelten Moleküls PSMA-11 im wahrsten Sinne des Wortes zum Leuchten bringen.

PSMA: Diagnose ohne Eingriff

Der im DKTK entwickelte Wirkstoff PSMA-11 bindet spezifisch an das PSMA der Prostatakrebszellen: Gekoppelt an das schwach strahlende diagnostische Radionuklid ^{68}Ga macht er Prostatatumore in der Positronenemissionstomographie (PET) sichtbar. Auch kleinste Metastasen und deren Absiedlungen können so präzise lokalisiert werden. In klinischen Studien wird jetzt erprobt, wie zuverlässig das PSMA-Verfahren den Status eines Tumors vorhersagt. Professor Frederik Giesel ist Leiter der klinischen Prüfung: „Wenn sich die sehr guten Erfahrungen aus Voruntersuchungen bestätigen, wird unsere Studie dazu beitragen, die neue Methode in der breiten Versorgung zu etablieren.“

Der Radiopharmazeut Professor Klaus Kopka, Heidelberg, ist bei der multizentrischen PSMA-Studie verantwortlich für die technische Umsetzung. „Wir müssen sicherstellen, dass der Wirkstoff überall einheitlich nach den Kriterien der Good Manufacturing Practice (GMP) hergestellt wird“, erklärt Kopka. Das Radionuklid ^{68}Ga hat nur eine kurze Halbwertszeit. Deswegen muss die Injektionslösung direkt vor Ort produziert werden. „Gemeinsam mit den teilnehmenden Zentren haben wir einen Prozess definiert, der gewährleistet, dass an allen DKTK-Standorten gleiche Bedingungen herrschen“, sagt Kopka. Spannend ist die PSMA-Studie nicht nur, weil sie eine neue Diagnostik etablieren soll, sondern auch, weil sie im Sinne einer „Theragnostik“ neue Horizonte für die Therapie eröffnet: An einen stärkeren Strahler gekop-



pelt, könnten PSMA-bindende Wirkstoffe für die innere systemische Strahlentherapie („Endoradiotherapie“) genutzt werden. Eine erste klinische Studie, die das Verfahren überprüfen soll, ist im DKTK in Planung.

Strahlentherapie nach Maß: So viel wie nötig, so wenig wie möglich

Wie erfolgreich eine Strahlentherapie mit unterschiedlichen Strahlendosen, Bestrahlungstechniken oder Kombinationstherapien ist, hängt von den Eigenschaften des Tumors ab. Hier setzt das RadPlanBio-Projekt des DKTK an: Gesucht sind Faktoren, die es erlauben vorherzusagen, wie gut eine Strahlentherapie anschlagen wird. Die Plattform, die die Professorinnen Esther Troost und Mechthild Krause, Dresden, sowie Professor Jürgen Debus, Heidelberg, gemeinsam koordinieren, macht sich dabei die deutschlandweite Netzwerkstruktur des DKTK zunutze. Alle acht Standorte liefern für diese Plattform Daten von Patienten, die eine Strahlentherapie erhalten haben. „Dabei werden Informationen zum klinischen Verlauf und die entsprechenden Bilddaten zusammengestellt, außerdem zahlreiche biologische Parameter des Tumors sowie die individuellen Bestrahlungspläne“, erläutert Mechthild Krause.

Erfolg hatten die Radioonkologen schon bei Kopf-Hals-Tumoren: Sie stellten fest, dass Tumore, die durch eine Infektion mit humanen Papillomviren (HPV) verursacht wurden mit einer sehr guten Prognose assoziiert sind. Außerdem wurden weitere vielversprechende Biomarker identifiziert, die sehr gute von sehr schlechten Prognosegruppen unterscheiden helfen. „Das wollen wir jetzt in einer klinischen Studie überprüfen. In einer darauf aufbauenden Studie werden wir die Intensität der Behandlung dem Prognose-Score angepassen“, sagt Mechthild Krause. Am Ende könnte die Radiochemotherapie bei bestimmten Patienten mit deutlich geringerer Dosis erfolgen.

Schwere Teilchen gegen Krebs

Die RadPlanBio-Daten helfen zudem, die Wirksamkeit neuartiger Partikeltherapieverfahren bei Lungenkrebs zu bewerten. „Das Ziel dabei ist, jene Patienten besser zu charakterisieren, für die die Partikeltherapie besonders gut geeignet ist“, erläutert Mechthild Krause. Die Partikeltherapie ist eine besondere Form der Strahlentherapie, bei der die Patienten mit Protonen oder Schwerionen bestrahlt werden. Mit Hilfe der RadPlanBio Datenbank werden klinische Ergebnisse an DKTK-Standorten, die übliche Photonentherapie einsetzen, mit den Ergebnissen anderer Standorte, bei der die Protonen bzw. Schwerionentherapie zum Einsatz kommt, verglichen. Mit Heidelberg, Essen und Dresden gibt es drei DKTK-Standorte, an denen diese Verfahren zur Verfügung stehen.

1 Das Universitätsklinikum Heidelberg verfügt über die weltweit erste Schwerionentherapie-Anlage mit einer um 360° drehbaren Bestrahlungsquelle, der sogenannten Gantry. Die Gantry ermöglicht eine präzise Bestrahlung des Tumors mit Schwerionen und Protonen aus beliebiger Richtung.

2 PSMA-Diagnoseverfahren mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET)/CT. Das Bild zeigt den Querschnitt durch die Blase und Prostata eines Patienten. Die PSMA-Anreicherung hebt sich gegenüber dem gesunden Gewebe deutlich in den Prostatakrebszellen ab (rechter Hotspot); über die Nieren und die Harnblase (linker Hotspot) wird der Wirkstoff (PSMA-11) wieder in kurzer Zeit ausgeschieden.

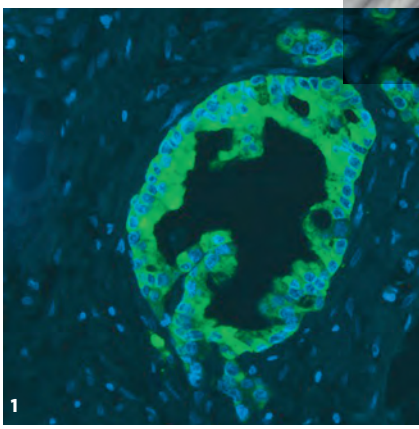
Geballte Aktion gegen Bauchspeicheldrüsenkrebs

Bauchspeicheldrüsenkrebs ist schwierig zu behandeln und verläuft oft sehr aggressiv. Die Krebserkrankung wird unter anderem intensiv im DKTK Forschungsprogramm „Molekulare Mechanismen der Krebsentstehung“ erforscht. Die Wissenschaftler fahnden auch nach den Ursachen, die den Krebs so behandlungsresistent machen. Erste Erfolge können sie bereits vermelden.

„Die therapeutische Gesamtsituation beim Bauchspeicheldrüsenkrebs ist immer noch sehr bedrückend“, betont Professor Jens Siveke, der die Krankheit als Kliniker im DKTK erforscht. „Weil die Erkrankung spät Symptome erzeugt und früh in die Leber streut, können nur 20 Prozent der Patienten durch eine Operation geheilt werden.“ Leider gibt es bisher kaum effektive Mittel gegen fortgeschrittene Stadien der Erkrankung. Hierfür verantwortlich ist unter anderem eine ausgesprochen hohe Resistenz der Tumoren gegenüber jeglicher Chemo- und Strahlentherapie.

Erste Ansätze für eine molekulare Therapie

Im DKTK Verbund entdeckte man jetzt einen Grund für die hohe Medikamentenresistenz. Den Stammzellforschern Dr. Martin Sprick und Professor Andreas Trumpp am Standort Heidelberg gelang die Zucht menschlicher Bauchspeicheldrüsenkrebszellen in Mäusen. Anhand von tumorspezifischen Eiweißmolekülen identifizierten die Wissenschaftler drei Tumorsubtypen, die unterschiedlich aggressiv verlaufen. Einer dieser Subtypen, der sogenannte exokrine Typ, ist gegen praktisch alle derzeit zur Verfügung stehenden Chemotherapien resistent. „Wir konnten zeigen, dass die Tumorzellen die Medikamente mit Hilfe des Enzyms CYP3a5 abbauen. Dieses Enzym lässt sich experimentell blockieren, und dadurch werden die Tumoren empfindlich und sterben ab. Jetzt versuchen wir, gemeinsam mit Biotech-Unternehmen, möglichst spezifische Hemmstoffe des CYP3a5 zu finden, die sich auch als Medikament eignen“, erklärt Andreas Trumpp.

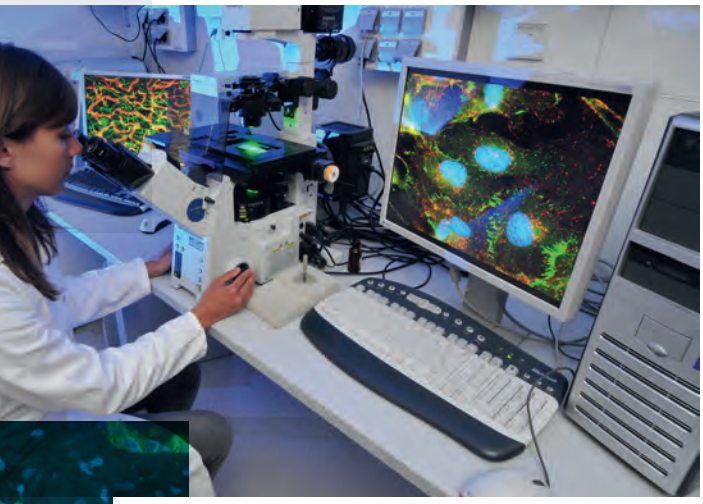

1

Präklinische Modelle ergänzen sich

Am DKTK-Standort München entwickeln Wissenschaftler um Professor Roland Rad und Professor Dieter Saur

genetisch veränderte Tiermodelle zur Erforschung von Bauchspeicheldrüsenkrebs. Rad und Kollegen haben ein Verfahren entwickelt, bei dem sie die Bauchspeicheldrüsenzellen der Tiere mit der hochpräzisen CRISPR/Cas9-Technologie gentechnisch verändern können. „Das wird die Entwicklung genetischer Modelle des Bauchspeicheldrüsenkrebses dramatisch beschleunigen, so dass Hoffnung besteht, dass wir die Krankheit bald besser verstehen“, so Rad.

Im DKTK-Verbund stehen also zwei Tiermodelle für die Erforschung des Bauchspeicheldrüsenkrebses zur Verfügung. Sie ergänzen sich gut. Das Münchener Modell erlaubt unter anderem immunologische Analysen.



„Wir konnten zeigen, dass die Tumorzellen die Medikamente mit Hilfe des Enzyms CYP3a5 abbauen. Dieses Enzym lässt sich experimentell blockieren, und dadurch werden die Tumoren empfindlich und sterben ab. Jetzt versuchen wir, gemeinsam mit Biotech-Unternehmen, möglichst spezifische Hemmstoffe des CYP3a5 zu finden, die sich auch als Medikament eignen.“

Das Heidelberger Modell kann mit Zellen aus Krebspatienten punkten. „Für die präklinische Forschung versuchen wir im DKTK immer, beide Modelle zu nutzen“, betont Andreas Trumpp. Kürzlich wurde zum Beispiel eine neue Kombinationstherapie gegen das Bauchspeicheldrüsen-Krebsgen RAS an beiden Modellen simultan getestet – mit vielversprechenden Ergebnissen.

Der Genetik des Bauchspeicheldrüsenkrebs nähert sich die Arbeitsgruppe von Rad auch noch mit anderen Methoden: „Wir haben Technologien in der Maus entwickelt, mit deren Hilfe wir im gesamten Erbgut nach krebstreibenden molekularen Netzwerken fahnden können. Wir haben dabei zahlreiche für das Tumorwachstum potenziell relevante Gene identifiziert, die mittels klassischer Genomsequenzierung nicht gefunden werden können.“ Eines dieser Gene, Foxp1, ist, wie jetzt entdeckt wurde, an der Metastasierung beteiligt, der häufigsten Todesursache bei Krebserkrankungen.

Welche Rolle spielt der Eiweißmantel der Gene für die Therapie?

Um Ansatzpunkte für neue Medikamente geht es auch Jens Siveke vom Standort Essen/Düsseldorf. Er interessiert sich vor allem für die epigenetische Steuerung der Gene. „Wir reden dabei von Eiweißmolekülen, die auf der DNA sitzen und mitbestimmen, wie stark Gene abgelesen und damit aktiviert werden. Der Bauchspeicheldrüsenkrebs ist unserer Auffassung nach auch deswegen so schwer behandelbar, weil epigenetische Prozesse die Tumorzellen anpassungsfähig machen.“

In einer internationalen Kooperation konnten Siveke und seine Mitarbeiter zeigen, dass das epigenetisch wirksame Eiweiß BRD4 beim Bauchspeicheldrüsenkrebs besonders aktiv ist. Eine Hemmung von BRD4 gemeinsam mit anderen epigenetischen Enzymen zeigte nicht nur bei Bauchspeicheldrüsenkrebs, sondern auch bei Lungenkarzinomen erste vielversprechende Ergebnisse. Gemeinsam mit den Experten für Medikamentenentwicklung am DKTK Standort Frankfurt gehen die Wissenschaftler jetzt den nächsten Schritt, um das neue Therapiekonzept in klinischen Studien zu prüfen.

1 Immunfluoreszenzfärbung eines Pankreaskarzinoms. Das Enzym CYP3a5 (grün) ist verantwortlich für Resistenz gegen unterschiedliche Medikamente. CYP3a5 ist vor allem in den Tumorzellen stark nachweisbar. Zellkerne in blau.

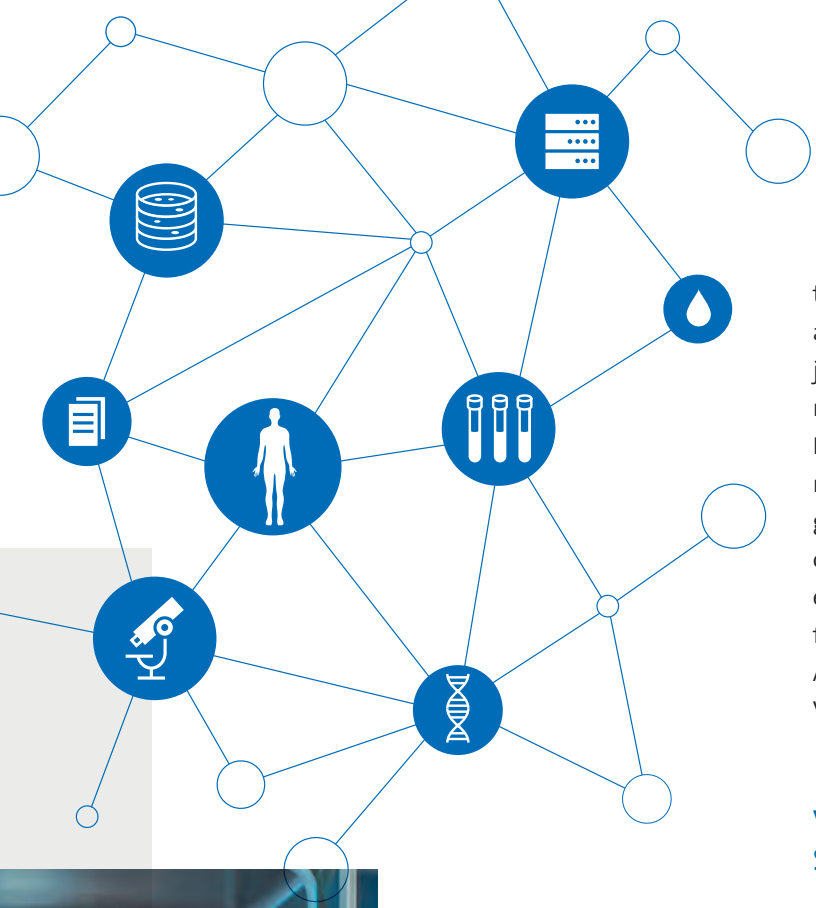
Datendrehscheibe für die vernetzte Forschung

Biobanken und Daten von Patienten sind wichtige Quellen, um neue diagnostische oder therapeutische Methoden voranzutreiben. Im DKTK müssen Wissenschaftler standortübergreifend Zugang zu den für ihre Forschung wichtigen Daten erhalten. Gleichzeitig müssen die Datenbanken höchste Datenschutzansprüche erfüllen. Die Klinische Kommunikations-Plattform (CCP) wurde genau dafür entwickelt.

Für den Fortschritt der personalisierten Medizin sind Biobanken und klinische sowie experimentelle Patientendaten wahre Schatzkammern. Biologische Proben von Patienten (z. B. Gewebe oder Blut), die an der gleichen Krankheit leiden, können auf individuelle Veränderungen im Erbgut oder in Eiweißen untersucht und mit Proben gesunder Kontrollpersonen verglichen werden. Durch den systematischen Vergleich von zehntausenden Proben filtern Forscher jene molekularen Faktoren heraus, die auf einen bestimmten krankhaften Prozess im Körper hinweisen. Mit Hilfe der Proben können Wissenschaftler außerdem die Wirksamkeit und Verträglichkeit für bestimmte Therapien vorab überprüfen, um nicht erfolgversprechende Behandlungen zu vermeiden.
Die Datenbanken liefern den Wissenschaftlern auch Informationen darüber, wie viele Patienten es an den DKTK Standorten gibt, die bestimmte Kriterien für eine klinische Studie erfüllen, und ob biologische Proben eines Patienten eingelagert sind und für experimentelle Untersuchungen zur Verfügung stehen. Darüber hinaus ermöglicht der gemeinsame Daten-Pool, dass auch seltene Tumorerkrankungen mit einer ausreichend großen Anzahl an Patienten untersucht werden können.

IT-Plattform für die klinische Forschung mit höchsten Datenschutzstandards

Zugang zu diesen Informationen ermöglicht die DKTK Clinical Communication Plattform (CCP)*, unter der Leitung von Professor Hubert Serve vom Standort Frankfurt/Mainz. „Die klinischen Informationssysteme und die Biobanken der DKTK-Standorte sind an die CCP angeschlossen und stehen den Forschern somit als eine Art Schaufenster zur Verfügung, um klinische Studien zu planen“, sagt Hubert Serve.
Zu den großen Stärken der CCP gehört, dass die Plattform nicht nur die technischen, sondern auch die neuesten Datenschutzanforderungen erfüllt. Unterstützt wurden die Architekten der CCP dabei unter anderem von der Konferenz der Datenschützer und von der Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte Forschung (TMF e. V.), eine aus einer BMBF-Förderung hervorgegangenen Dachorganisation für die medizinische Verbundforschung in Deutschland, die über umfangreiches Know-how bei Themen wie der Pseudonymisierung von Patientendatensätzen verfügt.



Dezentrale Datenhaltung mit Brückenköpfen ins Netzwerk

Technisch setzt die CCP auf ein strikt föderiertes Konzept der Datenhaltung. „Die Patientendaten verbleiben an den einzelnen Standorten, hinter der Firewall des Klinikinformationssystems“, erläutert Hubert Serve. Für die Verbindung nach außen gibt es an allen beteiligten Einrichtungen so genannte Brückenköpfe, die die Daten der jeweiligen Einrichtung vorhalten und definierte/standardisierte Minimal-Datensätze für die DKTK standortübergreifende Forschung auf Abfrage zur Verfügung stellen.

Über diese Brückenköpfe können Forscher einerseits Daten der Patienten an ihren jeweiligen Standorten für standortübergreifende Forschungsprojekte oder klinische Studien zur Verfügung stellen. Andererseits erlauben die Brückenköpfe es Wissenschaftlern auch, DKTK-weit mit Hilfe von Abfragemasken gezielt nach Patienten für klinische Studien oder nach z. B. Gewebeproben für translationale Forschungsprojekte zu suchen. „Das geht aber nur, wenn die jeweiligen Standorte inklusive der jeweils beteiligten Ethikkommissionen dem zustimmen“, betont Serve.

Neben den Datensätzen der einzelnen Standorte gibt es noch eine kleinere, zentrale Datenbank, für die eine eigene Zustimmung der Patienten eingeholt wird. Sie dient unkritischen „Überblicksabfragen“, für die kein eigenes Antragsverfahren notwendig ist, etwa zur Häufigkeit von Patienten mit akuten Leukämien oder zum Anteil der Leukämiepatienten, bei denen Biomaterial zur Verfügung steht.

Verlässliche Daten durch Schaffung neuer Standards

Ein weiter Schwerpunkt ist die Entwicklung neuer Standards zur Qualitätssicherung. „Bei der Lagerung des Probenmaterials und der Erstellung von Basisdatensätzen zu unterschiedlichen Tumorarten gibt es immer wieder große Unterschiede“, erklärt Hubert Serve. „Diese können die Genaktivität beeinflussen oder bewirken, dass Eiweiße verändert vorliegen.“

An einer Vereinheitlichung der Prozesse wird deshalb intensiv in der CCP gearbeitet. Nur so können Wissenschaftler die entscheidenden Informationen für ihr Forschungsprojekt zuverlässig herausfiltern.

In der nächsten Forschungsperiode werden weitere Datenquellen für die CCP erschlossen und mit den Patientendaten verknüpft. Neben den klinischen Datensätzen und den Biomaterialien können Wissenschaftler künftig auch Genomics- und Proteomics-Datensätze sowie diagnostische Bilddaten abrufen.

* Die Klinische Kommunikationsplattform besteht aus dem koordinierenden CCP-Büro, das sich unter der Leitung von Dr. Nicola Gökbuget um die einheitliche Tumordokumentation („CCP-Doku“) und eine Plattform für klinische Studien („CCP-Trials“) kümmert. Außerdem besteht sie aus der Biobank-Plattform „CCP-Bio“ unter Leitung von Professor Peter Schirmacher.

Molekulare Schaltpläne für Diagnostik und Therapiekontrolle

Die molekulare Analyse eines Tumors und die Untersuchung molekularer Veränderungen während der Krebstherapie sind Dreh- und Angelpunkte der modernen Präzisionsonkologie. Die Gene und Eiweiße eines Tumors geben wertvolle Informationen, die Krebsexperten für die Diagnose und die Behandlung nutzen. Über die DKTK-Plattform Krebsgenomanalyse und Proteomanalyse werden diese Schlüsseltechnologien Forschern aller Standorte zugänglich gemacht.

„Wir verfügen in Heidelberg über einen Gerätepark der neuesten Generation. Unsere modernen Maschinen können rund 18.000 Genome pro Jahr sequenzieren.“

1

Tumorzellen unterscheiden sich von normalen Körperzellen dadurch, dass sie unkontrolliert wachsen und Metastasen bilden können. Letztlich gehen diese Eigenschaften auf die molekulare Ausstattung der Zellen zurück, auf ihre Gene und auf die Eiweiße, die die Zelle anhand der genetischen Vorlagen in unterschiedlicher Menge produziert. Für das Verständnis einer Krebserkrankung ist beides wichtig.

Krebsgenomanalyse: Nicht-kodierendes Erbgut rückt in den Fokus

Die Hiseq X Ten Illumina-Plattform gehört neben der Sequenziereinheit am Sanger Institut in Cambridge zu den größten derartigen Einrichtungen in Europa. Der Mediziner Professor Stefan Fröhling, Heidelberg, ist Koordinator der Plattform: „Wir verfügen in Heidelberg über einen Gerätepark der neuesten Generation, der zu einem erheblichen Teil durch das DKTK finanziert wurde“, so Fröhling. „Unsere modernen Maschinen können rund 18.000 Genome pro Jahr sequenzieren. Insgesamt stehen 20 Sequenzierungsroboter zur Verfügung. Dazu kommen zahlreiche Experten für Bioinformatik, die die Rohdaten auswerten.“

Genutzt wird die Krebsgenomanalyse-Plattform für Grundlagenforschung und klinische Studien. Ein Beispiel

ist die in jetzt unter dem Dach des DKTK laufende NCT MASTER (Molecularly Aided Stratification for Tumor Eradication Research)-Studie, für die mittlerweile über 350 Patienten bis zu einem Alter von 50 Jahren mit fortgeschrittenen oder seltenen Krebserkrankungen rekrutiert wurden. „Bei diesen Patienten nutzen wir einen gemeinsamen Algorithmus für die klinische Genomsequenzierung und besprechen danach die Therapieoptionen in gemeinsamen Tumorkonferenzen, die standortübergreifend im Videokonferenzformat durchgeführt werden“, so Fröhling.

Ziel ist es, diese Patienten auf Basis ihres Tumorgenoms in eine klinische Studie einzuschließen, in der dann ganz gezielt anhand der genetischen Ausstattung des Tumors behandelt wird. Bisher konzentrieren sich die Forscher dabei weitgehend auf die Eiweißkodierenden Abschnitte des Genoms, Exom genannt. In den nächsten Jahren sollen verstärkt die sehr viel zahlreicheren regulatorischen Sequenzen des Genoms analysiert werden, was nochmal erheblich größere Anforderungen an Technik und Bioinformatik stellen wird.

Proteomanalyse: Tumorbiologie aufklären, Medikamentenwirkungen erfassen

Das Pendant zur Genomanalyse auf Seiten der Eiweiße („Proteine“) ist die Proteomanalyse der Plattform, die von Professor Bernhard Küster, München, koordiniert wird: „Die dafür nötigen Massenspektrometriegeräte gibt es in unterschiedlicher Ausführung an allen DKTK-Standorten. Wir sind sozusagen virtuell vernetzt.“ Grundsätzlich kann die Massenspektrometrie einzelne Proteine voneinander unterscheiden. Sie kann abschätzen, in welcher Menge sie vorliegen und erkennen, ob die Proteine nach der Synthese noch funktionell verändert wurden.

So sind molekulare Signalwege, die in Krebszellen überaktiv sind, oft daran zu erkennen, dass an die Eiweiße viele Phosphatgruppen angehängt wurden. Verursacht wird diese Hyper-Phosphorylierung von Enzymen aus der Gruppe der Kinasen. Im DKTK wurde kürzlich die Wirkung sämtlicher klinisch eingesetzter Kinasehemmer per Proteomanalyse untersucht. Dabei fanden sich bei vielen Substanzen Effekte auf Signalwege, die den Krebsforschern bisher noch gar nicht bewusst waren. So öffnen sich für bereits zugelassene Krebsmedikamente unter Umständen neue Anwendungsgebiete („Drug Repurposing“).

Für das Verständnis der Tumorbiologie sind außerdem so genannte Expressionsanalysen wichtig, also letztlich Landkarten aller Proteine und ihrer Häufigkeiten. Per Proteomanalyse lassen sich auch neue Biomarker für die Krebsdiagnostik identifizieren. Und sie kann zur Analyse der Effekte von Medikamenten eingesetzt werden. „Das ist ein Spezialgebiet bei uns München“, erläutert Küster. Die Proteomanalyse gibt auch Hinweise auf die Ursachen unerwünschter Arzneimittelwirkungen: Ein beim schwarzen Hautkrebs häufig eingesetzter Kinasehemmer führt zum Beispiel dazu, dass viele Patienten stark lichtempfindlich werden. Durch Proteomanalyse konnten die DKTK-Wissenschaftler zeigen, dass dieses Medikament ein bestimmtes Enzym blockt, das für die Herstellung des roten Blutfarbstoffs („Häm“) benötigt wird. Die Folge: Es reichern sich Vorstufen des Häms an, die letztlich die Lichtempfindlichkeit verursachen.

Derzeit werden Proteom- und Genomanalyse oft noch separat betrachtet. Die Methodiken werden jedoch zunehmend parallel genutzt, um ein tieferes Verständnis der molekularen Tumorbiologie zu gewinnen.

1 Hiseq X Ten Illumina-Sequenzieranlage in Heidelberg.

Spezialisten an der Schnittstelle zwischen Labor und Klinik

Mediziner und Naturwissenschaftler werden traditionell getrennt ausgebildet, arbeiten aber in der translationalen Forschung Seite an Seite. Mit der School of Oncology hat das DKTK eine für beide Disziplinen in Deutschland bisher einmalige Spezialisierungsmöglichkeit in translationaler Onkologie geschaffen. Gleich zu Beginn ihrer Karriere können sich Nachwuchswissenschaftler mit den Anforderungen klinischer Studien, Zulassungsprozessen und dem Konzept einer vernetzten, standort- und disziplinübergreifenden Forschung vertraut machen.

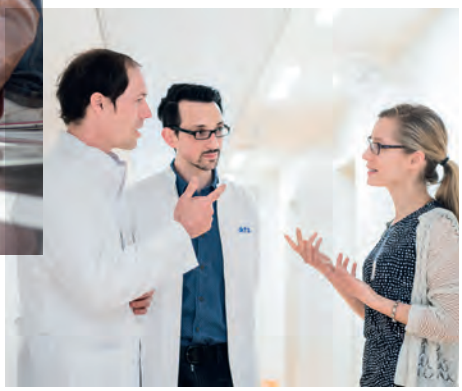
Translationale Forschung soll die Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung möglichst zügig in tragfähige diagnostische oder therapeutische Verfahren übertragen. Damit das funktioniert, müssen Wissenschaftler sowohl die Herangehensweise der Grundlagenforschung beherrschen, als auch die klinische Praxis verstehen. Eine Ausbildung, die beides vereint und sowohl Naturwissenschaftlern als auch Medizinern auf dem Gebiet Krebs zugänglich ist, gab es in Deutschland bisher nicht.

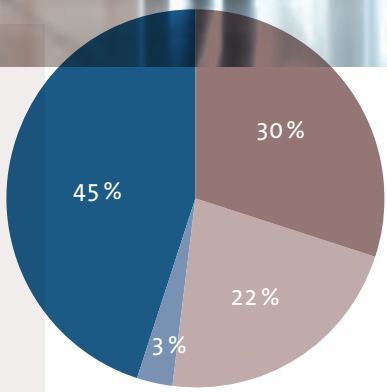
Hier setzt die DKTK School of Oncology an: Als multidisziplinäre Trainingsplattform für Wissenschaftler und forschende Ärzte fokussiert sie auf die translationalen Aspekte der Krebsforschung. Sie vermittelt sowohl wissenschaftliche Methoden als auch die medizinischen Anforderungen an neue Behandlungsansätze. „Die School of Oncology richtet sich an junge Wissenschaftler und Mediziner, die sich optimal auf eine Karriere in der translationalen Onkologie vorbereiten wollen“, sagt Professor Christof von Kalle, leitender Koordinator der School of Oncology in Heidelberg.

Maßgeschneiderte Angebote zu translationalen Themen

Spezielle Angebote zu den Anforderungen klinischer Studien, den Einsatzmöglichkeiten von DKTK-Ressourcen wie der Klinischen Kommunikations-Plattform CCP aber auch zur persönlichen Karriereentwicklung vermitteln das nötige Spezialwissen und beraten die Nachwuchswissenschaftler bei der Umsetzung ihrer Ideen. Während des jährlich in Heidelberg stattfindenden DKTK-Retreats wird zudem die Young Academics Conference ausgerichtet, bei der sich School of Oncology Fellows verschiedener Standorte austauschen und gemeinsame Forschungsvorhaben planen können.

Ein Highlight ist auch die jährliche DKTK Summer School, die in diesem Jahr unter der Schirmherrschaft von Cancer Core Europe, dem bestehenden Verbund der sechs führenden europäischen Krebszentren, an der Algarve stattfindet. „Die internationale Veranstaltung ist eine wichtige Dialogplattform für Onkologen, Naturwissenschaftler, Patientenvertreter und Vertreter führender Krebsforschungsgesellschaften“, betont Dr. Sigrid





Fellows der School of Oncology

Mediziner

- Forschende Mediziner
- Mediziner im Studium (Cand. MD)

Naturwissenschaftler

- PostDoc
- Doktoranden

Ziegler, Koordinatorin der School of Oncology. „Sie bietet exzellente Möglichkeiten, sich in dem einwöchigen Programm mit Vorträgen und Workshops über aktuelle Trends in der klinischen und translationalen Krebsforschung zu informieren, sich zu vernetzen und neue Anknüpfungspunkte für Therapieansätze zu erkennen. In lockerer Atmosphäre treffen die Teilnehmer auf Experten aller Fachrichtungen und können sich von ihnen Rat zu Forschungs- und Karrierefragen einholen."

Neue Karrierekonzepte für Ärzte und Naturwissenschaftler

Für den wissenschaftlichen Nachwuchs im DKTK ist das sehr attraktiv: Bisher wurden 107 junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in das Programm aufgenommen.

Etwa die Hälfte sind Naturwissenschaftler, die andere Hälfte Ärzte, unter ihnen die Medizinerin Dr. Sarah Schott. „Im Medizinstudium hatte ich bereits ein großes Interesse an Forschung. Im Alltag der Patientenversorgung bleibt jedoch wenig Raum für medizinische Forschung", sagt die Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe. Unterstützt von dem Programm der DKTK School of Oncology gelang ihr der Spagat zwischen Operationssaal und Labor. Neben ihrer Arbeit als Oberärztin erforscht Sarah Schott die Wirksamkeit neuer Chemotherapien zur Behandlung von Brust- und Eierstockkrebs. „Die Aufteilung der Arbeitszeit in Patientenversorgung und Forschungsarbeit im Labor ist ein fester Bestandteil des DKTK-Konzeptes," sagt Sarah Schott. Einen weiteren großen Vorteil sieht sie in den hervorragenden Vernetzungsmöglichkeiten mit anderen Fellows. „Durch die enge, interdisziplinäre Zusammenarbeit im DKTK bin ich immer über den aktuellen Forschungsstand informiert."

Zukünftig will die School of Oncology ihr Netzwerk an den Standorten erweitern und das Angebot inhaltlich weiter ausbauen. „Nach der Promotion gibt es für Naturwissenschaftler kaum Ausbildungsangebote, die den klinisch-translationalen Aspekt in der Onkologie abdecken. Ärzte haben nach dem Studium wiederum zu wenige Möglichkeiten, Aspekte der Grundlagenforschung zu vertiefen. Vor allem für diese Zielgruppen brauchen wir Programme", resümiert Sigrid Ziegler. Ihr Ziel ist es, die School of Oncology mittelfristig zu einem international anerkannten Ausbildungsprogramm in „interdisziplinärer translationaler Onkologie" weiter zu entwickeln.

Entwicklung vom Labor zur Klinik im DKTK

Entdeckung im Labor

Präklinische Studien

NOA-16
In dieser Studie prüfen Ärzte die Wirksamkeit eines Impfstoffes gegen eine Mutation des Proteins IDH-1 in Patienten mit Hirntumoren (Gliomen). Die Studie untersucht, wie effektiv das Immunsystem der Patienten auf den Peptid-Impfstoff reagiert.

N2M2 (Phase I und II)
Tumorzellen von Patienten mit einer besonders aggressiven Hirntumorform (Glioblastom) werden molekular-genetisch charakterisiert. Anhand der molekularen Veränderungen werden dann gezielte, personalisierte Therapien im Rahmen von klinischen Studien entwickelt.

RAPS (Phase I und II)
Diese großangelegte Studie soll die Darmkrebsvorsorge für Personen mit familiärem Risiko in Deutschland verbessern. Die Teilnehmer werden in Risikogruppen unterteilt, um eine individuelle Beratung anbieten zu können und neue Präventionsstrategien zu entwickeln.

20–80 P.

Klinische Studie Phase I

INFORM
Die Register-Studie soll Kindern mit zurückgekehrter Krebserkrankung, für die kein etabliertes Behandlungskonzept mehr zur Verfügung steht, neue Therapiemöglichkeiten eröffnen. Wissenschaftler analysieren das gesamte Tumor-Erbgut zum Zeitpunkt des Rückfalls, um dem Kind möglicherweise mit einem der neuen, zielgerichteten Medikamente zu helfen.

TRANSATRA (Phase I und II)
Die Studie überprüft die Wirksamkeit des Medikamentes ATRA In Kombination mit dem LSD-1-Hemmer Tranylcypromin bei Akuter Myeloischer Leukämie.

HNprädBio (Phase I und II)
Ziel der Studie ist die Überprüfung bestimmter Biomarker, mit denen sich vorhersagen lässt, wie gut eine Radiochemotherapie in Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren anschlagen wird.

PSMA (Phase I und II)
In der Patientenstudie wird untersucht, mit welcher Zuverlässigkeit Metastasen beim Prostatakrebs mit dem nicht-invasiven ^{68}Ga-PSMA-11-Diagnoseverfahren identifiziert werden können.

MEMORI
Patienten mit einem Tumor des Osophagus (Adenokarzinom) werden häufig vor einer Operation mit Chemotherapie oder Bestrahlung behandelt, um den Tumor zu verkleinern. Diese Vorbehandlungen sind jedoch nicht bei allen Patienten erfolgreich. Die Studie untersucht neue Biomarker, mit denen sich Patienten in Prognosegruppen unterteilen lassen.

Oli-P
Die Studie wertet den Krankheitsverlauf von Patienten mit metastasierenden Prostatakarzinomen aus, die mit einer hochdosierten Strahlentherapie behandelt werden.

ReKo
Diese Studie befasst sich mit der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer hochdosierten Protonentherapie in Patienten mit Kopf-Hals-Tumorrezidiven.

50–200 P.

Klinische Studie Phase II

PORTAF
Strahlentherapien werden häufig im Anschluss an eine Operation eingesetzt, um das Risiko für einen Rückfall zu senken. Die Studie vergleicht die Wirksamkeit unterschiedlicher Strahlentherapiemethoden beim Lungenkarzinom.

PETra
Die radioaktiv markierte Aminosäure 11C-Methionin wird häufig zum Nachweis von Tumorzellen in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) eingesetzt. In der Studie wird überprüft, wie zuverlässig das Verfahren den Zeitpunkt und den Entstehungsort eines möglichen Rückfalls bei aggressiven Hirntumoren vorhersagen kann.

AIO-TRK-0212
In dieser Studie wird die Wirksamkeit und Verträglichkeit von unterschiedlichen Chemotherapiekombinationen bei Patienten mit Lungenkarzinom verglichen.

RELAZA2
Bei Patienten mit einem Rückfall von Akuter Myeloischer Leukämie (AML) untersuchen Wissenschaftler, inwiefern sich die Weiterentwicklung des Tumors mit dem Wirkstoff Zytostatikums 5-Azazytidin verzögern oder verhindern lässt.

200–10.000 P.

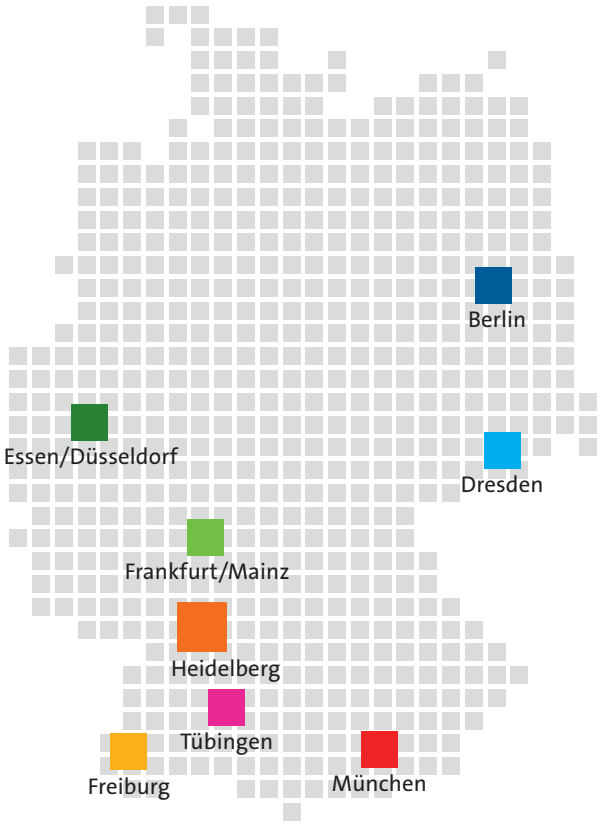
Klinische Studie Phase III

Zulassungsprozess

Neue Wirkstoffe, Biomarker, Therapie- und Diagnoseansätze werden zunächst in der präklinischen Phase an Zellkulturen und Tiermodellen auf ihre Wirksamkeit und Unbedenklichkeit hin getestet. Im DKTK werden dafür spezielle Maus- und Zellkultursysteme entwickelt, deren Ergebnisse auf das Immunsystem des Menschen übertragbar sind. Die Wirksamkeit, Dosierung und Sicherheit des neuen Therapie- und Diagnosekonzeptes wird anschließend in monate- bis jahrelangen klinischen Studien überprüft. Der Forschungsschwerpunkt im DKTK liegt auf den klinischen Phasen I–II.
P. = Patienten

DKTK-Standorte und -Lenkungsausschuss

DKTK-Partnerstandorte



Heidelberg (Kernzentrum)

- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) mit dem Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg (NCT)
- Assoziierte Partner: Prof. Roman Thomas, Köln, und Paul-Ehrlich-Institut, Langen

Berlin

- Charité – Universitätsmedizin Berlin

Dresden

- Technische Universität Dresden (TUD)
- Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
- Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf (HZDR)

Essen/Düsseldorf

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

Frankfurt/Mainz

- Goethe-Universität Frankfurt am Main
- Georg-Speyer-Haus (GSH), Frankfurt
- Universitäres Centrum für Tumorerkrankungen (UCT), Frankfurt
- Krankenhaus Nordwest, Frankfurt
- Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Freiburg

- Albert Ludwigs-Universität Freiburg
- Universitätsklinikum Freiburg

München

- Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU)
- Klinikum der Universität München (KUM)
- Technische Universität München (TUM)
- Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München (MRI)

Tübingen

- Eberhard Karls Universität Tübingen
- Universitätsklinikum Tübingen

DKTK-Lenkungsausschuss

Heidelberg (Kernzentrum)
Deutsches Krebsforschungszentrum

Prof. Dr.
Michael Baumann

Prof. Dr.
Josef Puchta

Prof. Dr.
Wolfgang Wick
(Nationales Centrum
für Tumorerkrankungen)

Dresden
Universitäts KrebsCentrum Dresden

Prof. Dr.
Mechthild Krause

Essen/Düsseldorf
Westdeutsches Tumorzentrum am Universitätsklinikum Essen

Prof. Dr.
Martin Schuler

Freiburg
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Prof. Dr.
Christoph Peters

München
Ludwig-Maximilians-Universität München

Prof. Dr.
Wolfgang Hiddemann

Berlin
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Prof. Dr.
Angelika Eggert

Frankfurt/Mainz
Universitäres Centrum für Tumorerkrankungen Frankfurt

Prof. Dr.
Hubert Serve

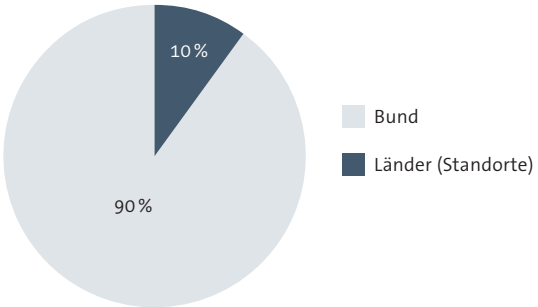
Tübingen
Universität Tübingen

Prof. Dr.
Klaus Schulze-Osthoff

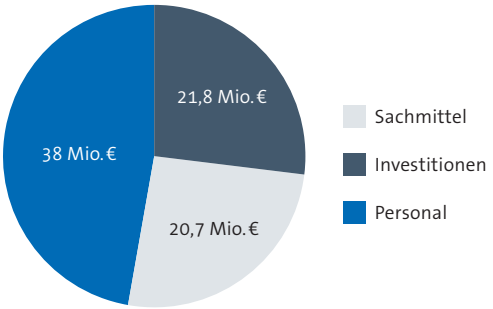
Zahlen und Fakten

Übersicht der Fördermittel des DKTK

Finanzierung

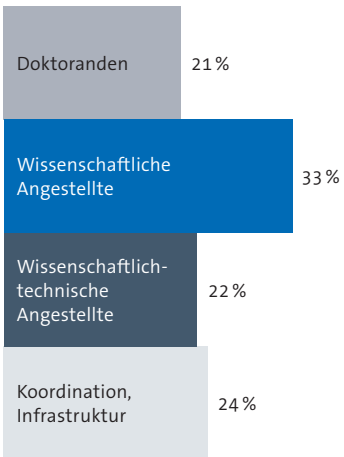


Mittelverwendung (80,5 Mio EUR) von 2012 – 2015

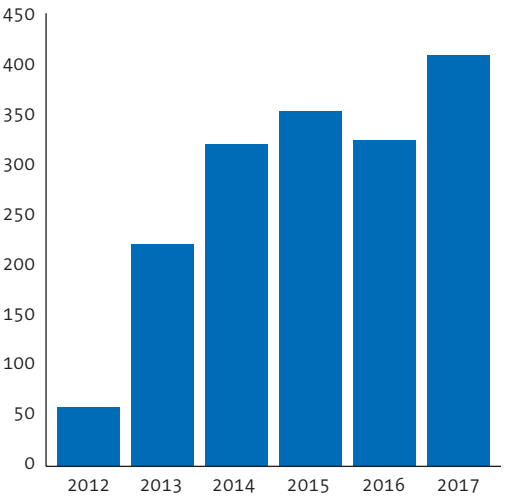


Übersicht Beschäftigte

Beschäftigtenzusammensetzung (2017)



Entwicklung der Beschäftigtenzahlen (2012 – 2017)



Impressum

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

Redaktion: Dr. Alexandra Moosmann, DKTK Presse- und Öffentlichkeitsarbeit;
Dr. Stefanie Seltmann, DKFZ Leiterin Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Autoren: Philipp Grätzel von Grätz, Dr. Alexandra Moosmann
Übersetzung: Ros Mendy Translations
Gestaltung: doppelpunkt Kommunikationsdesign
Druck: City-Druck Heidelberg
Auflage: 500 Exemplare
Kontakt: Telefon +49 6221 42-1657, Fax +49 6221 42-1659

www.dktk.org

Bildnachweise

Seite 6 links: iStock.com/Neustockimages, rechts: iStock.com/nicolas_;
Seite 8, 9 oben: iStock.com/Lisa-Blue, unten: Michael Platten/Uniklinikum Heidelberg;
Seite 10 links: Lukasz Kacprzyk/DKFZ; Seite 11 links: UCT Frankfurt, rechts: iStock.com/Eraxion;
Seite 12: iStock.com/OJO_Images; Seite 13: Dan Race/Fotolia.com;
Seite 14 oben: Uniklinikum Heidelberg, unten: Klaus Kopka, Frederick Giesel/DKFZ;
Seite 16: Martin Sprick/DKFZ; Seite 17: Frank Bierstedt/DKFZ;
Seite 18, 19: Jan Michael Hosan/Hessen schafft Wissen; Seite 20: DKFZ;
Seite 21: Bernhard Küster/Technische Universität München,
Seite 23 links: iStock.com/OJO_Images, rechts: DKTK School of Oncology

DKTK Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung

www.dktk.org