

dkfz.

DEUTSCHES
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT

Forschen für ein Leben ohne Krebs



DEUTSCHE ZENTREN DER
GESUNDHEITSFORSCHUNG

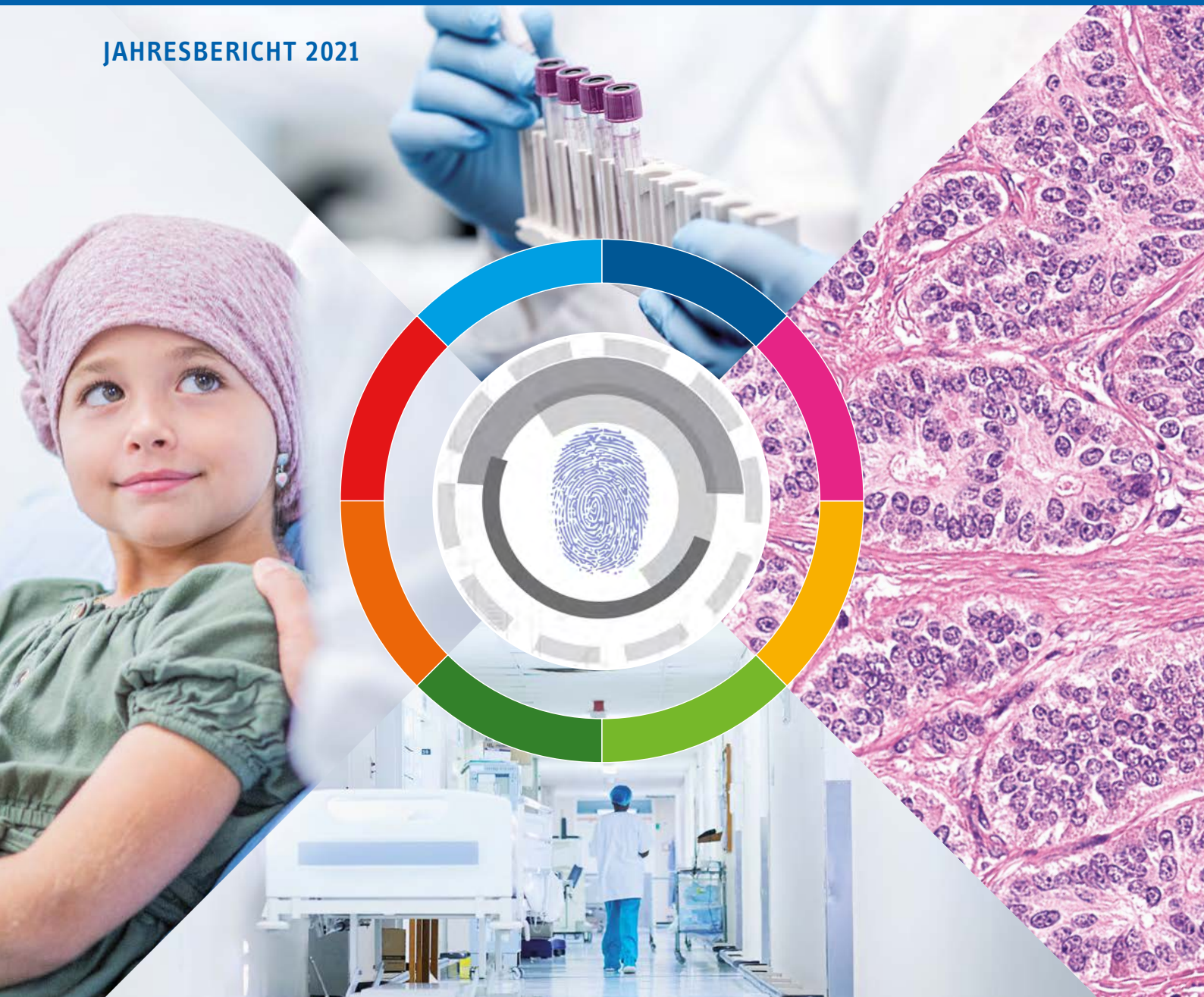


DKTK

Deutsches Konsortium für
Translationalen Krebsforschung

Gemeinsam gegen Krebs – Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung

JAHRESBERICHT 2021



Titelbild:

Oben: iStock / RossHelen

Rechts: Mikroskopische Aufnahme eines Serotonin-produzierenden neuroendokrinen Tumors (NET) des Ileums (ein Teil des Dünndarms) nach Hämatoxylin-Eosin-Färbung. (© Dr. med. Atsuko Kasajima / Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie, TUM)

Unten: iStock / PeopleImages

Links: iStock / FatCamera

Mitte: AdobeStock / Milovan Zrnica

Vorwort	5
Über das DKTK	6
Forschungsprogramme – Erfolge in 2021	12
Molekulare Mechanismen der Krebsentstehung	12
Molekulare Diagnostik, Früherkennung und Biomarker	14
Zielgerichtete Therapien	16
Krebsimmuntherapie	18
Strahlentherapie und Bildgebung	20
Forschungsinfrastrukturen	22
Klinische Kommunikationsplattform (CCP)	22
Forschungsplattform Krebsgenom und Krebsproteom	24
Klinische Studien	27
Nachwuchsförderung	30
Kooperationen und Vernetzung	32
Das DKTK in der Öffentlichkeit	38
DKTK Höhepunkte des Jahres 2021	40
Wissenschaftliche Leistungen und Preise	44
Struktur und Gremien des DKTK	46
DKTK Standorte und assoziierte Partner	48
Finanzen und Personal	57
Abkürzungen	58
Impressum	59

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.

Vorwort



Das Deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung, DKTK, ist eines der sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG), die zum Ziel haben, entscheidende Fortschritte in der Prävention, Früherkennung, Diagnose und Behandlung der wichtigsten Volkskrankheiten zu erreichen. Im Bereich Krebsforschung bündelt das DKTK, mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) als Kernzentrum, die Expertise von mehr als 20 renommierten Kliniken und akademischen Forschungszentren an acht Standorten. Seit 2012 verfolgt das DKTK das Ziel, innovative Ansätze und Ergebnisse aus der Krebsforschung möglichst rasch in die klinische Entwicklung und Anwendung zu bringen.

Die steigende Bevölkerungszahl und Lebenserwartung sowie zivilisatorisch bedingte Veränderungen des Lebensstils bewirken weiterhin eine starke Zunahme an individuellen Krebserkrankungen. Diese stellen die Gesellschaft sowie die Gesundheitssysteme vor große Herausforderungen. Hinzu kommt, dass es sich bei Krebs nicht um eine einzelne Erkrankung, sondern um eine Vielzahl verschiedener Tumorarten, die sich zusätzlich von Patient zu Patient deutlich unterscheiden, handelt. Dadurch benötigen Patientinnen und Patienten individuell zugeschnittene Behandlungsstrategien. Diesem Anspruch gerecht zu werden, ist Ziel der sogenannten personalisierten Onkologie – ein Bereich im Konsortium, der tatkräftig vorangetrieben wird.

Dass sich die Strategie des DKTK bewährt, bestätigte ein internationales Gutachtergremium zuletzt während der turnusmäßigen Begutachtung im Jahr 2021. Neben der Evaluation der wissenschaftlichen Erfolge in der translationalen Krebsforschung hob das Gutachtergremium besonders das hohe Niveau der etablierten Kooperationsstrukturen hervor und attestierte dem Konsortium insgesamt ein herausragendes Ergebnis bei der Erreichung seiner bisherigen Ziele. Zentrale Elemente dafür sind beispielweise zentrale technologische Plattformen, die von den Partnern geschaffen und gemeinsam betrieben werden, die zielgerichtete Förderung wichtiger Grundlagenforschungsvorhaben mit translationalem Potenzial durch regelmäßige kompetitive Ausschreibungsrunden und die umfassende Aus- und Weiterbildung junger Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sowie forschender Ärztinnen und Ärzte.

Die seit dem Jahr 2019 bestehende Nationale Dekade gegen Krebs geht in eine weitere Phase, um mit starken Partnern eine zielgerichtete Stärkung der Krebsforschung zu erreichen. Der laufende Prozess zum Ausbau der Standorte des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT) bietet auch für das DKTK weitere Chancen der Vernetzung und des Hebens von Synergien: Beispielsweise im Rahmen der Reversen Translation, bei der Erkenntnisse aus klinischen Studien des NCT-Netzwerks wieder zurück in die Forschung im DKTK gespielt werden, um weitere grundlegende Verbesserungen für zukünftige Behandlungsstrategien zu generieren. Eine andere bedeutsame Initiative ist, die Patientenperspektive stärker in die Forschung einzubeziehen. Das DKTK hat dies bereits frühzeitig mit der Schaffung des DKFZ / DKTK Patientenbeirats erkannt. Kontinuierliche Information und eine enge Abstimmung mit Betroffenen kommen dem Patienten nutzen unmittelbar zugute und stärken das translationale Potenzial durchgeführter Forschungsprojekte und Studien – zum Wohl der Patienten.

Im vorliegenden Jahresbericht erhalten Sie Einblicke in die herausragenden Entwicklungen der DKTK Gemeinschaft im ersten Jahr der dritten Förderperiode.

Eine anregende Lektüre wünscht Ihnen

Prof. Dr. Michael Baumann

Sprecher des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung



(© shutterstock / S_L)

Brückenschlag zwischen Grundlagen- und klinischer Krebsforschung

Trotz großer Fortschritte in der medizinischen Krebsforschung stehen für viele Krebserkrankungen noch immer keine optimalen Behandlungen und Therapien zur Verfügung. 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 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, Ärztinnen und Ärzte und Mitarbeitende von 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 Gewebetypen betreffen und, abhängig von einer Vielzahl weiterer Faktoren, wie beispielsweise Umwelt- und Lebensstilfaktoren, zu ganz individuellen klinischen Erscheinungsformen führen. Um diese Verschiedenartigkeit

von Krebs zu bewältigen und letztlich „personalisierte Krebstherapien“ entwickeln zu können, sind wissenschaftliche Untersuchungen an genau definierten Tumormaterialien und die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Grundlagenforschung und klinischer Forschung unerlässlich.

Mit der Gründung des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK) im Jahr 2012 wurde der Grundstein für ein nationales Krebsforschungsnetzwerk gelegt, um Spitzeneinrichtungen und Expertisen aus unterschiedlichen Disziplinen in der klinisch orientierten Krebsforschung durch neue Strukturen langfristig zusammenzubringen. 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.



(© DKTK)

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 präklinischen und patientennahen Forschungsvorhaben gesichert. Um die enge Zusammenarbeit aller Standorte zu vertiefen, können sich Forschende des DKTK um Mittel aus dem „Joint-Funding-Programm“ bewerben.

Effektive Überführung der Forschung in innovative klinische Anwendungen

Die fünf DKTK Forschungsprogramme konzentrieren sich darauf, unterschiedliche Phasen des Translationsprozesses zu verzahnen. Dies reicht von der Entdeckung krebisrelevanter molekularer Veränderungen über die Entwicklung und Prüfung

molekularer Biomarker für die Prävention und Diagnostik bis hin zu frühen klinischen Studien und der Anwendung neuer diagnostischer und therapeutischer Ansätze bei Patientinnen und Patienten. Beobachtungen aus der klinischen Praxis, beispielsweise Entwicklung von Therapieresistenz und das Wiederauftreten von Tumoren sowie die Metastasierung, werden im engen Austausch mit Klinikerinnen und 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, hochentwickelte Bestrahlungstherapien 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.

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.



STRAHLENTHERAPIE UND BILDBEUGUNG

Die Strahlentherapie so zu optimieren, dass sie auf die Bedürfnisse der einzelnen Patientinnen und 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 Wissenschaftlerinnen und 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 Patientinnen und Patienten eine zuverlässige Diagnose ohne Gewebeentnahme zu ermöglichen.



ZIELGERICHTETE THERAPIEN

Die Wissenschaftlerinnen und 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.

Eine wirkungsvoll vernetzte Forschung im DKTK wird in vielen Fällen durch eine Reihe neu geschaffener Infrastrukturen und Plattformen ermöglicht. Durch die standortübergreifenden IT-Strukturen und Datenschutzkonzepte der Klinischen Kommunikationsplattform (CCP) erhält die DKTK Community Zugang zu klinischen Daten und Biomaterialien unter Einhaltung höchster Datenschutzansprüche. Die Mitglieder 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 zur Entschlüsselung des kompletten individuellen Tumorerbguts und große Rechenzentren für die Bioinformatik.

Das DKTK fördert die Ausbildung von Nachwuchsforscherinnen und Nachwuchsforschern in der klinisch orientierten Krebsforschung. In der DKTK „School of Oncology“ (SoO) lernen Nachwuchstalente, wissenschaftliche Aufgaben und klinische Anforderungen miteinander zu verknüpfen. Im Jahr 2021 startete eine neue DKTK Online-Seminarreihe zu Techniken in der translationalen Forschung, die von DKTK Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, zum Teil im Tandem mit einer Kollegin oder einem Kollegen aus der Klinik, vorgestellt werden.



Dr. Felix Hartmann ist neuer DKTK Nachwuchsgruppenleiter für Systemimmunologie und Einzelzell-Biologie am DKFZ in Heidelberg. (© F. Hartmann)

An den DKTK Standorten wurden insgesamt dreizehn gemeinsam mit dem DKFZ berufene DKTK Professuren, drei DKTK assoziierte Professuren, eine klinische Kooperationseinheit und sieben Nachwuchs- bzw. Juniorgruppen etabliert. Am DKFZ in Heidelberg trat Dr. Felix Hartmann am 1. Oktober 2021 die Stelle als DKTK Nachwuchsgruppenleiter für Systemimmunologie und Einzelzell-Biologie an.

Weitere neue strategische Berufungen erfolgten durch die Universitätsklinika im Bereich der translationalen Onkologie. So ist das DKTK an der Schaffung attraktiver Karriereperspektiven in der translationalen medizinischen Forschung für Fachleute mit klinischer Erfahrung beteiligt und stärkt die Brücke zwischen Grundlagen und klinischer Forschung.

Wo stehen wir? Highlights im Jahr 2021

2021 fand die interne Evaluierung des DKTK statt. Bei der Begutachtung am 25. und 26. Oktober wurden einem internationalen Gutachtergremium die Entwicklungen der vergangenen zweiten Forschungsperiode von 2016 bis 2020 und die Strategie für die dritte Förderperiode ab 2021 präsentiert. Das Gremium bescheinigte dem DKTK in seinem Bericht eine herausragende Entwicklung auf allen Ebenen und würdigte insbesondere den hohen erreichten Grad der erfolgreichen wissenschaftlichen Zusammenarbeit im Konsortium.

Bereits Anfang 2019 wurde die Nationale Dekade gegen Krebs ausgerufen, in deren Rahmen unter anderem die Ausweitung der Nationalen Centren für Tumorforschung (NCT) beschlossen wurde. Mit Berlin, Essen / Köln, Tübingen / Stuttgart-Ulm sowie Würzburg mit den Partnern Erlangen, Regensburg und Augsburg wurde der laufende Prozess zum Ausbau der Standorte des NCT weiter vorangebracht. Drei davon sind gleichzeitig DKTK Standorte, was neue Kooperationsmöglichkeiten eröffnet.

Ein anderes wichtiges Thema der Dekade ist die Einbindung der Patientenperspektive: Der Patientenbeirat Krebsforschung von DKFZ und DKTK traf sich 2021 zu den Themen „Leitbild des Patientenbeirats Krebsforschung“ und „Regulatorische Aspekte klinischer Studien in der Pädiatrischen Onkologie“. Als gemeinsame Initiative der Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung (DZG) wurde die DZG übergreifende Arbeitsgruppe Patient:innenbeteiligung ins Leben gerufen, um die Perspektive von Patientinnen und Patienten besser in die datengetriebene Forschung einzubeziehen.

Im Rahmen der Nationalen Dekade gegen Krebs fördert das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) das von DKTK Wissenschaftlern koordinierte interdisziplinäre Forschungsnetzwerk SATURN3 mit insgesamt mehr als 15 Mio. Euro. Die Ausbildung von Therapieresistenz durch die hohe genetische Vielfalt – die „Tumorheterogenität“ – stellt eines der größten Probleme in der modernen Krebsmedizin dar. Die Forschenden wollen daher die Details hinter der Resistenzent-



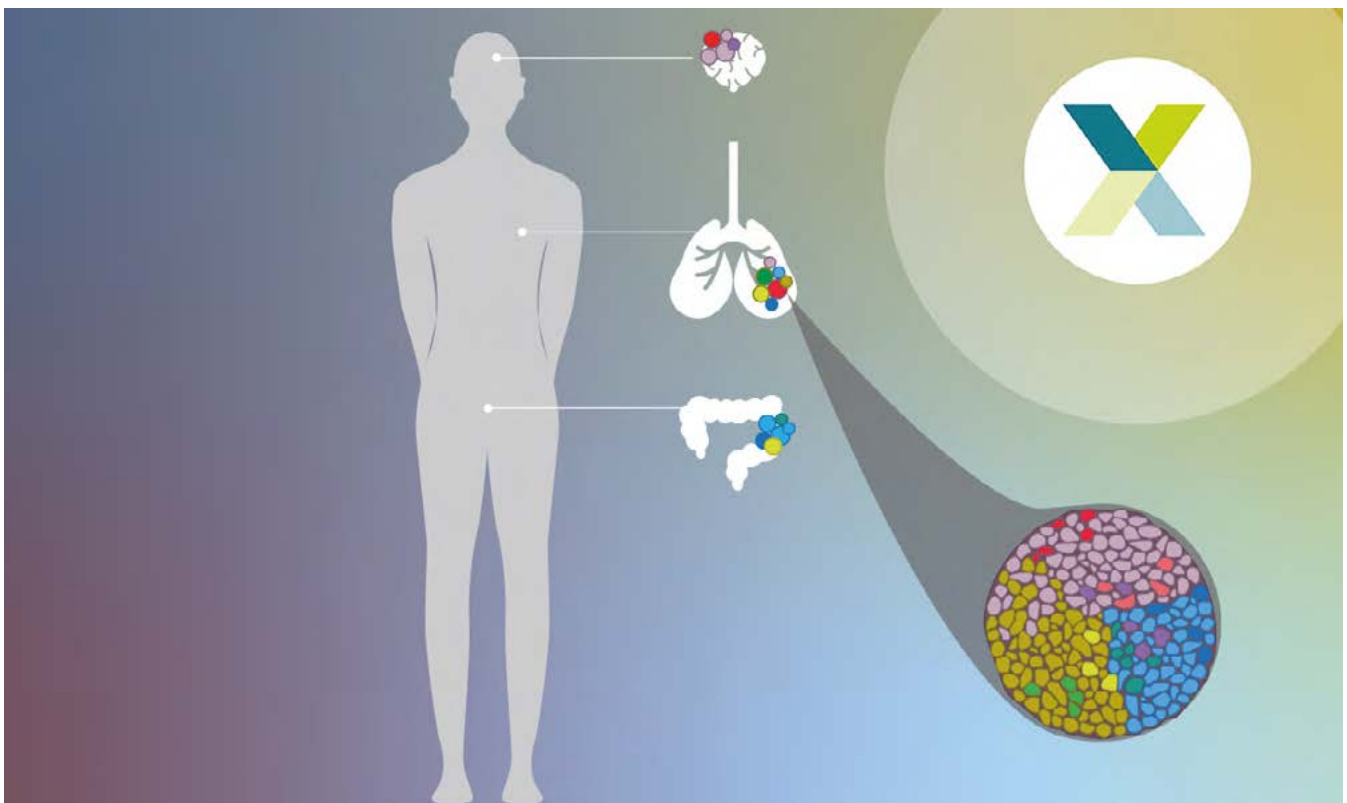
Gruppenfoto auf der 6. Sitzung des Patientenbeirats Krebsforschung von DKFZ und DKTK am 13. Oktober 2021 (von links): Michael Baumann (DKFZ), Karin Arndt, Rudolf Hauke (Vorsitzender), Stefanie Houwaart, Bärbel Söhle, Johannes Förner, Willi Daniels (© J. Jung / DKFZ)

wicklung an drei besonders davon betroffenen Formen von Brust-, Darm- und Bauchspeicheldrüsenkrebs aufklären. Die Erkenntnisse sollen die Behandlung dieser schwer heilbaren Krebserkrankungen zukünftig verbessern.

Zahlreiche innovative Ansätze für die Behandlung von Krebs konnten 2021 in standortübergreifenden klinischen Studien weiterentwickelt werden. Sieben neue studienbegleitende Forschungsprojekte sind 2021 infolge der siebten und achten Ausschreibung des DKTK Joint-Funding-Programms erfolgreich gestartet. Im Dezember 2021 wurde bereits die neunte Ausschreibung des DKTK Joint-Funding-Programms auf den Weg gebracht.

Im Jahr 2021 entstanden im Rahmen des DKTK etwa 1600 wissenschaftliche Publikationen. Die folgenden Kapitel geben ei-

nen Einblick in neue Erkenntnisse und Forschungshighlights im DKTK zur Früherkennung, Diagnose und Therapie von Krebs. Beispielsweise wurden erstmals Stammzellen des blutbildenden Systems in Glioblastomen, der aggressivsten Form von Hirntumoren im Erwachsenenalter, nachgewiesen. Die überraschende Entdeckung könnte neue Möglichkeiten für wirksamere Therapien eröffnen. Ein innovativer, erfolgversprechender Ansatz in der Krebsimmuntherapie, an welchem im DKTK intensiv geforscht wird, ist die Entwicklung von mutationsspezifischen Tumorimpfstoffen. Voraussetzung hierfür ist die Identifizierung von Zielmolekülen, die ausschließlich auf den Tumorzellen vorkommen und vom Immunsystem erkannt werden. Zudem wurde ein nuklearmedizinisches Verfahren weiterentwickelt, um die intraoperative Navigation in der Chirurgie zu verbessern. Hybride PSMA-bindende Wirkstoffe dienen durch eine radioaktive Markierung als „Tracer“, über die der Tumor und sei-



Die Tumorzellen innerhalb eines Erkrankten können ganz unterschiedlich geartet sein. Auch Primärtumor und Metastasen können sich unterscheiden – in ihrer Art zu wachsen und sich der Behandlung und dem Immunsystem zu entziehen. (© BMBF / Nationale Dekade gegen Krebs)

ne Metastasen mittels Bildgebung lokalisiert werden können. Dieses nicht-invasive Verfahren kann zur personalisierten Bestrahlungs- und zur Operationsplanung genutzt werden.

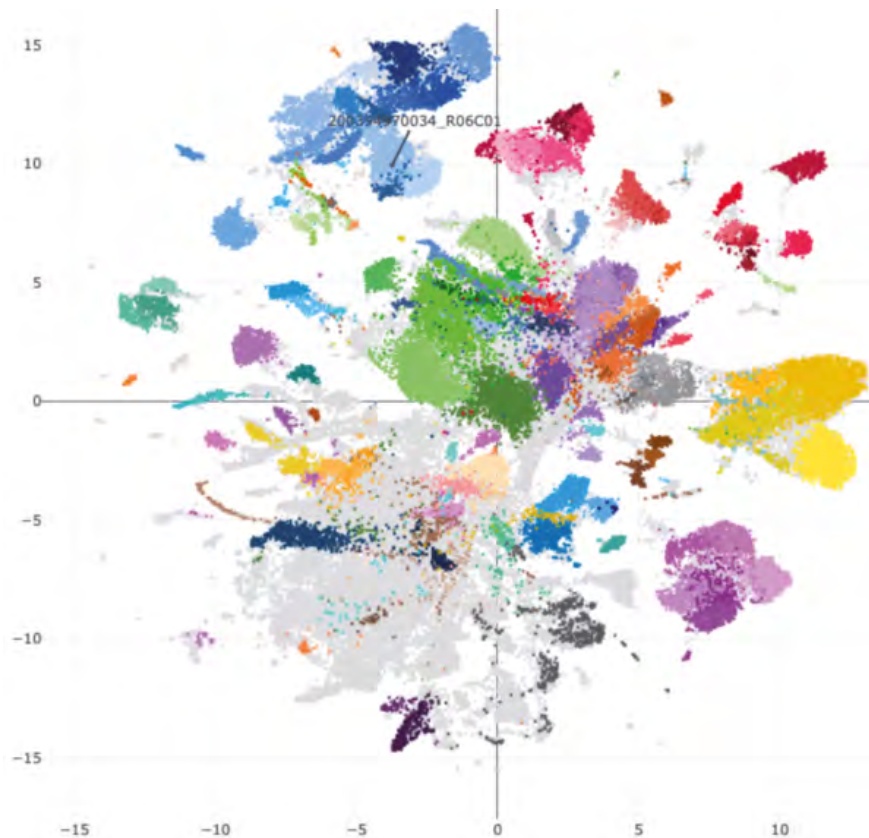
Ein wegweisender Erfolg war auch die Mitarbeit von DKTK-Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern an Forschungsergebnissen, auf deren Basis die neue WHO-Klassifikation kindlicher Tumoren entwickelt wurde. Dank internationaler Zusammenarbeit lässt der moderne, vielschichtige Ansatz nicht nur alle mikroskopisch sichtbaren, sondern auch zahlreiche molekulare Merkmale in die Diagnose miteinfließen. Das Buch, das nun als Band 7 der fünften Ausgabe der WHO-Klassifikation von Tumoren veröffentlicht wird, stellt das bislang erste Nachschlagewerk aller Tumorarten dar, die im Kindes- und Jugendalter auftreten können, und bildet weltweit die Grundlage für eine moderne und präzise Krebsdiagnostik in der Kinderonkologie.

Im Herbst 2021 fand zum zweiten Mal der vom Heidelberger MASTER (Molecularly Aided Stratification for Tumor Eradication)-Team organisierte HARPOON (HARmonization of Reporting

in PrecisiOn Oncology)-Workshop zur Harmonisierung molekularer Tumorboards statt. Die Teilnehmenden aus mehr als 20 Krebszentren Deutschlands, der Schweiz und Österreichs – darunter alle DKTK-Partnerstandorte und die deutschen Comprehensive Cancer Centers – tauschten sich online über Ideen und Strategien zur klinischen Bewertung komplexer molekularer Profile aus.

Die Leistungen des DKTK spiegeln sich außerdem in renommierten Preisen für DKTK-Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler wider. So waren sie zum Beispiel auch in diesem Jahr unter den Preisträgern des Deutschen Krebspreises und des erstmals verliehenen Deutschen Preises für Krebspräventionsforschung.

Um die im Rahmen der Partnerschaft des DKTK mit dem Paul Ehrlich-Institut (PEI) etablierten Beratungsformate für die Initiierung klinischer Studien im akademischen Umfeld weiterhin zu fördern, wurde 2021 die strategische Zusammenarbeit für drei weitere Jahre verlängert.



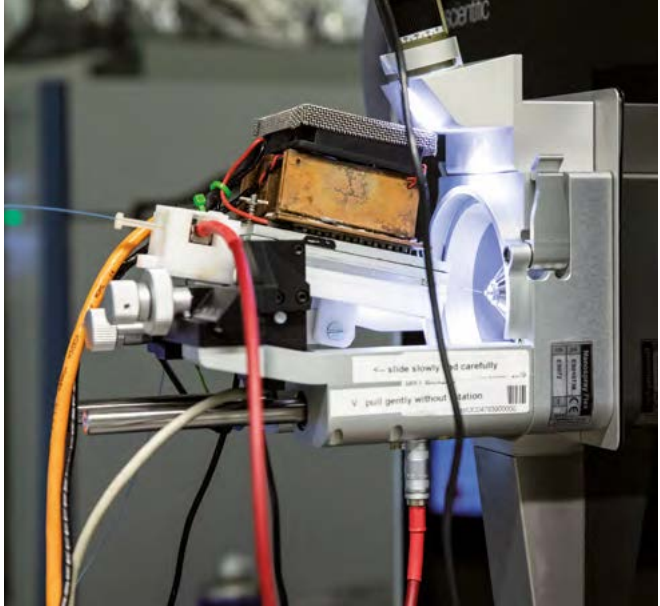
Die unterschiedlichen Farben zeigen die molekularen Fingerabdrücke von fast 100.000 Hirntumorproben. Jeder Punkt ist eine Tumorprobe, die allein ihrer molekularen Ähnlichkeit zueinander angeordnet sind. Die verschiedenen Farben stellen die unterschiedlichen Tumorarten und Subtypen dar. (© Martin Sill / KITZ)

COVID-19 und Krebsforschung

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter aller DKTK Standorte konnten trotz andauernder Beschränkungen im Zuge der Pandemie ihre Aktivitäten erfolgreich fortsetzen. Der wissenschaftliche Austausch innerhalb und zwischen den Standorten fand 2021 weitestgehend virtuell statt. Dies bot jedoch auch die Möglichkeit zur einfachen Vernetzung infolge der Öffnung lokaler Veranstaltungen und Aktivitäten für die anderen Standorte, beispielsweise das „3. Rhein-Main Cancer Retreat“, das „Essen Translational Oncology Symposium“ (ETOS) 2021, das „8th Munich Cancer Retreat“ oder das „3rd Joint DZG Symposium“ in Dresden.

Die meisten Veranstaltungen der DKTK School of Oncology fanden ebenfalls virtuell statt. So startete Anfang 2021 eine neue DKTK Online-Seminarreihe zu Techniken in der translationalen Forschung, die von DKTK Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, zum Teil im Tandem mit einer Kollegin oder einem Kollegen aus der Klinik, vorgestellt wurden. Innerhalb der gemeinsamen DZG-übergreifenden Nachwuchsförderung fand beispielsweise erstmals ein interaktiver Projekttag zum Thema „Epigenetik“ statt und es startete die neue Reihe „Lunchtime Career Talks“ für einen Einblick in verschiedene Karrierewege. Die jährliche Cancer Core Europe Summer School in Translational Cancer Research fand im Oktober 2021 als zweitägige interaktive Online-Veranstaltung zum Schwerpunktthema „Personalisierte Krebsmedizin“ statt.

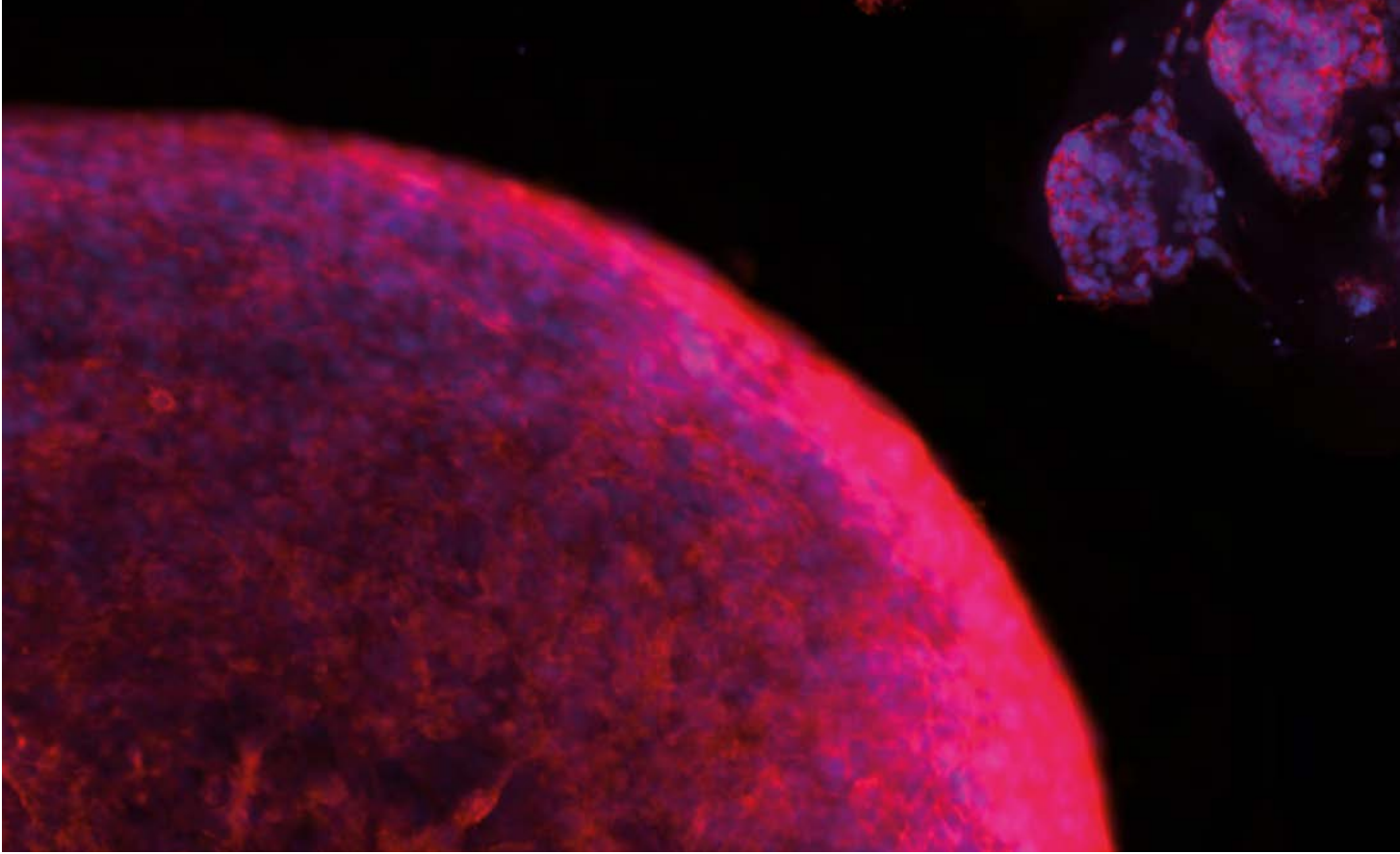
Bereits im Frühjahr 2020 wurde eine standortübergreifende Arbeitsgruppe zur DKTK weiten COVID-19-Forschung etabliert mit dem Ziel, Aktivitäten der Partnerstandorte zusammenzuführen und gemeinsame Projekte zu initiieren. Daraufhin startete das DKTK die strategische DKTK Initiative „Immunreaktionen auf SARS-CoV-2 in Tumorpatienten“, an der vier der acht DKTK-Partnerstandorte beteiligt sind. Dadurch sollen die immunologischen Prozesse bei Patientinnen und Patienten mit Krebs und gleichzeitiger COVID-19-Infektion besser verstanden und neue Erkenntnisse für die klinische Behandlung gewonnen werden. Im Jahr 2021 wurden beispielweise SARS-CoV-2-spezifische CD8+ T-Zellen bei Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom genauer untersucht und potenzielle Ziele für eine wirksame virusspezifische Immuntherapie ermittelt. Eine weitere wichtige Entdeckung ist, dass die schützende Wirkung von CD8+ T-Zellen bei immunsupprimierten Krebspatientinnen und -patienten durch eine SARS-CoV-2-Impfung verstärkt werden kann.



Durch massenspektrometrische Analysen konnten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler 1484 Wechselwirkungen zwischen den Proteinen von Coronaviren und denen in menschlichen Lungenzellen identifizieren. (© Sonja Taut / MPI of Biochemistry)

Auch an den einzelnen Standorten wurden Forschungsprojekte zu SARS-CoV-2 weiter vorangetrieben, da an Krebs erkrankte Patientinnen und Patienten bei einer Infektion mit dem Coronavirus ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Krankheitsverlauf haben. Beispielsweise zeigte eine neue Studie unter Beteiligung von Tübinger Forschenden, dass eine eingeschränkte Immunantwort durch die Krebserkrankung selbst verursacht oder die Krebsterapie die Ursache hierfür sein kann. Das Forschungsteam hat einen Impfstoff entwickelt, der in Krebspatientinnen und -patienten eine gezielte T-Zell-Antwort gegen das Coronavirus induzieren soll. Mit der Frage „Was genau geschieht, wenn das Coronavirus SARS-CoV-2 eine Zelle infiziert?“ beschäftigte sich ein Team aus München. Erstmals wurde die Interaktion zwischen Virus und Zelle mit modernsten massenspektrometrischen und bioinformatischen Verfahren analysiert und dokumentiert. Dieses Wissen hilft, das Virus besser zu verstehen und Ansatzpunkte für neue Medikamente zu finden.

Die im August 2020 unter dem Dach des Netzwerks Universitätsmedizin (NUM) gestartete RACOON (Radiological COOperative Network)-Initiative zur COVID-19-Pandemie hat an allen 34 teilnehmenden deutschen Universitätskliniken erfolgreich Instanzen der DKTK Joint Imaging Plattform (JIP) installiert. Das soll die strukturierte Erfassung radiologischer Daten von COVID-19-Fällen, die sowohl zur Lageeinschätzung und als Frühwarnsystem als auch zur Weiterentwicklung von künstlicher Intelligenz und Automatisierung in der radiologischen Diagnostik dienen, verbessern. Darüber hinaus wurden im Rahmen von RACOON an allen beteiligten deutschen Universitätskliniken mittlerweile erfolgreich Drittmittel für eine BMBF-Förderung beantragt, um sie bei der Weiterentwicklung von JIP-Anwendungen und deren bundesweiter Einführung zu unterstützen.



Die Abbildung zeigt eine Collage Fluoreszenz-markierter Tumor-Organoiden, die im Scheffler-Labor aus Patientenzellen als Modell eines „Mini-Hirntumors“ für die Forschung herangezogen werden. (© K. Stratmann, C. Dobersalske / Scheffler Labor)

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 Forschende die unterschiedlichen Ebenen der zellulären Kommunikation und Regulation bei Krebs. Dazu gehören die Signalverarbeitung innerhalb der Krebszelle, die Kommunikation von Krebszellen miteinander und mit benachbarten gesunden Zellen im Tumorgewebe, die Rolle von Krebsstammzellen und die genetischen und 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.

Programmkoordinatorinnen und -koordinatoren:

Prof. Sven Diederichs (Standort Freiburg)

Prof. Björn Scheffler (Standort Essen/Düsseldorf)

Prof. Dieter Saur (Standort München)

■ laufendes Projekt ■ Ziel erreicht

Entwicklungen 2021

- Identifizierung neuer Zielstrukturen im Tumorstroma bei Leukämie, Hirnmetastasen und dem Rektumkarzinom und dadurch Möglichkeiten der Entwicklung innovativer, auf das Stroma abzielender Therapien. Untersuchungen zur Ausbildung einer humoralen und zellulären Immunreaktion durch einen SARS-CoV-2 mRNA-basierten Booster-Impfstoff bei Krebspatientinnen und -patienten.
- Das 2019 gestartete Joint Funding Projekt CHOICE führte zur Einrichtung von CHIP (Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential)-Kliniken in München, um Patientinnen und Patienten mit signifikanten CHIP-BM-Klonen prospektiv und longitudinal zu verfolgen und multiple Parameter klinisch zu überwachen.
- Entdeckung, dass sich Leukämiezellen aktiv der Immunkontrolle entziehen, indem sie die AXL-Rezeptor-Tyrosinkinase in Makrophagen aktivieren, und Identifizierung eines neuen Ziels für die Immuntherapie.

- Etablierung fortschrittlicher Massenspektrometrie-Pipelines und der Multi-omics Resource ProteomicsDB zur gemeinsamen Nutzung und Analyse von Daten. Proteomikdaten und Informatik unterstützen die klinische Entscheidungsfindung in MTBs und damit die personalisierte Medizin.



Ziele 2022

- Entwicklung neuer genetischer und gewebe technischer Technologien zur Entwicklung von In-vitro- und In-vivo-Krebsmodellen der nächsten Generation, kombinatorisches Gen- und Wirkstoffscreening und auf künstlicher Intelligenz basierende Modellierung.
- Einsatz von genetischen und PDX-Mausmodellen, Organoid- und Co-Kulturmodellen zur Charakterisierung des Zusammenspiels von Tumormikroumgebung und Tumor.
- Aufklärung genetischer und epigenetischer Mechanismen der Krebsentstehung, Metastasierung und Therapieresistenz.
- Validierung zellbasierter Immuntherapien.
- Entwicklung von Medikamentenkombinationen zur Überwindung der primären und der therapiebedingten Medikamentenresistenz.

Forschungshighlight 2021

Wenn der Computeralgorithmus unerwartete Signale detektiert

Im Juni 2021 berichtete das DKFZ in der vielfach aufgegriffenen Pressemeldung „Blutstammzellen machen Hirntumoren aggressiver“ über eine Publikation des DKTK Partnerstandortes Essen/Düsseldorf. Erstmals wurden Stammzellen des blutbildenden Systems in Glioblastomen nachgewiesen, der aggressivsten Form von Hirntumoren im Erwachsenenalter. Die überraschende Entdeckung könnte neue Möglichkeiten eröffnen, um wirksamere Immuntherapien gegen die bösartigen Hirntumoren zu entwickeln. Wie kam es eigentlich dazu?

Datenwissenschaften beschäftigen sich mit der umfassenden digitalen Kartierung von heterogenen Tumoren, um ein besseres Verständnis komplexer Therapieresistenzen zu gewinnen. Dr. Igor Cima aus der Gruppe von DKTK Professor Björn Scheffler, DKFZ Abteilung für Translationale Neuroonkologie am Westdeutschen Tumorzentrum (WTZ), Partnerstandort Essen/Düsseldorf, setzte einen eigens programmierten Computeralgorithmus ein, um Transkriptionsprofile aus Geweben von 217 Glioblastomen, 86 WHO-Grad-II- und -III-Astrozytomen und 17

Proben von gesundem Gehirngewebe zu untersuchen. „Die Verteilung von 43 unterschiedlichen Zelltypen, darunter 26 spezifische Immunzelltypen, konnte so rekonstruiert werden“, erklärt Cima. „Signale, die eigentlich Blutstammzellen des Knochenmarks zugeordnet werden, korrelierten in diesem Datensatz überraschenderweise mit höhergradiger Malignität der Tumoren und einem besonders schlechten Krankheitsverlauf.“

Es war zunächst unklar, ob dieses Signal ein aberrantes Tumorprofil darstellte oder aber die Präsenz bisher nicht berichteter Zelltypen anzeigte. An dieser Stelle erwies sich die Einbettung der Abteilung für Translationale Neuroonkologie in das lokale klinische Translationszentrum als großer Vorteil. In Zusammenarbeit mit dem Team von Prof. Ulrich Sure, Direktor der Klinik für Neurochirurgie und Wirbelsäulenchirurgie am Universitätsklinikum Essen, konnte frisches Tumorgewebe zur Patientennahen Validierung der digitalen Befunde gewonnen werden. Stamm- und Vorläuferzellen des blutbildenden Systems wurden aus den Geweben extrahiert und im Rahmen der Doktorarbeit von Celia Dobersalske näher charakterisiert. Sowohl die vergleichende Analyse der Genexpression individueller Zellen aus Knochenmark, Blut und Hirntumor als auch die funktionelle Analyse der Patientenzellen im Zellkultursystem bestätigte die tumorfördernden Eigenschaften der neu entdeckten Zellpopulation. „Wir sehen nun konkrete Möglichkeiten, beispielsweise durch einen gezielten Eingriff in den Differenzierungsprozess der Tumor-assoziierten blutbildenden Stammzellen, um die Erfolgswahrscheinlichkeit von Immuntherapien im Glioblastom zukünftig zu verbessern“, sagt Scheffler.

Der für die publizierten Ergebnisse (1) verwendete Computer-Algorithmus „Syllogist“ (2) ist inzwischen öffentlich frei zugänglich und ermöglicht die aktuell umfassendste Kartierung von Immunzellen aus Transkriptionsdaten unterschiedlichster Tumorgewebe. Folgestudien mit DKTK Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern sowie innerhalb internationaler Kooperationen werden nun weiter von der Wilhelm Sander-Stiftung unterstützt und fokussieren auf den tumorfördernden Mechanismus und die nähere Charakterisierung der nativen Nische Hirntumor-assoziiierter Stammzellen des blutbildenden Systems.

Originalpublikationen:

- (1) Lu IN, Dobersalske C, Rauschenbach L, et al. Tumor-associated hematopoietic stem and progenitor cells positively linked to glioblastoma progression. *Nat Commun.* 2021;12(1):3895. Published 2021 Jun 23.
- (2) Cima I, Dobersalske C, Scheffler B. Syllogist, a reference-based algorithm for cell type estimation (Version 0.1.0). Zenodo. 2021, May 23.



(© AdobeStock / dusanpetkovic1)

Molekulare Diagnostik, Früherkennung und Biomarker

Krebs ist nicht gleich Krebs, selbst wenn er bei zwei Betroffenen 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 Wissenschaftlerinnen und 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 jede Patientin und 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.

Programmkoordinatorinnen und -koordinatoren:

Prof. David Capper (Standort Berlin)

Prof. Thomas Oellerich (Standort Frankfurt/Mainz)

Prof. Hermann Brenner (Kernzentrum Heidelberg)

■ laufendes Projekt ✓ Ziel erreicht

Entwicklungen 2021

- Erfolgreicher Start der Joint Funding-Projekte i) MTBA, unter Nutzung der CCP-IT-Plattform und Tools der Medizininformatik-Initiative (MII) zur Harmonisierung der IT-Infrastrukturen bereits bestehender molekularer Tumorboards (MTBs), und ii) EXLIQUID zur Durchführung einer multizentrischen Studie mit Patienten-Blutproben aus dem MASTER-Programm und der Etablierung diagnostischer Verfahren zum Nachweis von Biomarkern aus zellfreier Tumor-DNA.
- ✓ Bedeutende Beiträge zur Erstellung der neuen Klassifikationen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für ZNS-Tumoren und der ersten WHO-Klassifikation für pädiatrische Tumoren.
- ✓ Entdeckung des Moleküls (Gab2), welches essentiell für die In-vivo-Entwicklung einer durch eine Tandemduplikation (Ft3) ausgelösten akuten myeloischen Leukämie (AML) ist.

- ✓ Identifizierung von entzündlichen Fibroblasten als Vermittler der Resistenz gegen neoadjuvante Strahlentherapie bei Rektumkarzinom und Untersuchungen der IL-1-Hemmung zur potentiellen Durchbrechung der Resistenz.



Ziele 2022

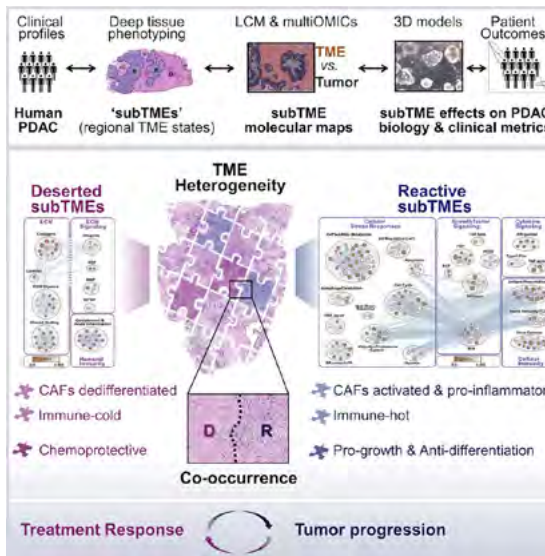
- Erstmalige Etablierung einer Kostenerstattung in einem Modellversuch durch deutsche Krankenversicherer für INFORM-Analysen und diagnostische Zertifizierung der Pipeline.
- Harmonisierung der Ansätze von MTBs im gesamten DKTK, gemeinsam mit dem NCT.
- Identifizierung epigenetischer Biomarker für die Klassifizierung, Behandlungsvorhersage und Prognose von Hirntumoren, Lymphomen, sinusalen Tumoren und anderen Krebsarten.
- Etablierung von Long-Range-Sequenziermethoden zur Identifizierung von Strukturvarianten und zur Schnelldiagnostik verwendet werden können.
- Einführung der auf einer DNA-Methylierung basierten Tumorklassifizierung in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen.

Forschungshighlight 2021

Zellmosaik entscheidet über Tumorwachstum

Bauchspeicheldrüsenkrebs wächst oft schnell und ist mit einer schlechten Prognose verbunden. Nur acht Prozent der Betroffenen überleben mehr als fünf Jahre. Wie sich gesunde Körperzellen auf das schnelle Wachstum des Tumors auswirken, konnten nun Forschende der Medizinischen Fakultät der Universität Freiburg in Zusammenarbeit mit kanadischen Kolleginnen und Kollegen des Princess Margaret Cancer Centers zeigen. Sie untersuchten die sogenannte Mikroumgebung des Tumors und wiesen nach, dass die Heterogenität des Tumors und insbesondere seine Mikroumgebung einen Einfluss auf die Tumoraggressivität und die Chemoresistenz haben. In ihr bildet ein leistungsfähiges Netzwerk normaler Körperzellen im Dienst des Tumors funktionelle Einheiten aus. Deren Verteilung entscheidet, ob und wie stark der Tumor auf eine Chemotherapie anspricht. Diese Erkenntnisse veröffentlichten die Forschenden am 12. Oktober 2021 im Fachjournal *Cell* (1).

„Dass die direkte Umgebung des Tumors aktiv in das Tumorwachstum eingreifen kann, ist bereits länger bekannt. Bei Bauchspeicheldrüsenkrebs ist diese Mikroumgebung jedoch so heterogen und komplex, dass sie bisher bei der Wahl der Therapie keine Beachtung fand“, erklärt Ko-Studienleiterin Prof.



(© Grünwald BT, Devisme A, Andrieux G, et al.)

Melanie Börries, Direktorin des Instituts für Medizinische Bioinformatik und Systemmedizin am Universitätsklinikum Freiburg und DKTK assoziierte Professorin. „Wir konnten nun erstmals entschlüsseln, wie die Zellen in dieser vielfältigen Umgebung Gemeinschaften bilden und sich selbst zu funktionellen Einheiten organisieren“, ergänzt Börries. Mit der Kombination von detaillierten Gewebeuntersuchungen, klinischen Daten zum Krankheitsverlauf und Tumormodellen identifizierten die Forschenden wiederkehrende Muster. Wie in einem Mosaik setzt sich die Mikroumgebung im Wesentlichen aus drei Arten von Zellverbänden zusammen. Diese sogenannten Sub-Mikroumgebungen können je nach Typ die Tumorzellen bei ihrer Vermehrung hindern, teils aber auch die Tumorzellen vor der Chemotherapie schützen. „Wir hoffen, dass unsere Erkenntnisse über die zelluläre Organisation der Tumorumgebung die Suche nach Biomarkern und Ansatzpunkten für neue Wirkstoffe voranbringen werden“, sagt Börries.

Welchen Einfluss abschließend auch die Therapie auf den Tumor und seiner Mikroumgebung hat, untersuchte Börries mit ihrem Team an Fibroblasten im Kontext von Hautkrebs. In der Studie konnten sie zeigen, dass Vemurafenib, einer der am häufigsten eingesetzten Wirkstoffe für Melanompatientinnen und -patienten im Spätstadium mit BRAFV600E-Mutation, zu einer paradoxen Wirkung in Fibroblasten führt und die Mikroumgebung des Tumors so umgestaltet, dass es letztlich zum Fortschreiten des Tumors und zu einer Arzneimittelresistenz kommen kann (2). In diesem Zusammenhang betont Börries: „Unsere Ergebnisse machen deutlich, wie wichtig es ist, die Auswirkungen der Medikamente auf nicht transformierte Stromakomponenten zu untersuchen und die Folgen ihrer Verabreichung als Monotherapie oder Kombinationstherapie sorgfältig abzuwägen.“

Weitere Informationen

- (1) Grünwald BT, Devisme A, Andrieux G, et al. Spatially confined sub-tumor microenvironments in pancreatic cancer. *Cell*. 2021;184(22):5577-5592.e18.
- (2) Corrales E, Levit-Zerdoun E, Metzger P, et al. Dynamic transcriptome analysis reveals signatures of paradoxical effect of vemurafenib on human dermal fibroblasts. *Cell Commun Signal*. 2021;19(1):123. Published 2021 Dec 20. (Video: <https://www.youtube.com/watch?v=fKEZhh6ir0>)



(© AdobeStock / Monkey Business)

Zielgerichtete Therapien

Krebs unterscheidet sich von gesunden Geweben auch durch die veränderten molekularen Signalwege. Im DKTK 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 die 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 Patientinnen und -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 Patientinnen und 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 DKTK ermöglicht einen konstan-

ten Lernprozess, sodass neue Ansätze kontinuierlich sowohl durch präklinische Ergebnisse aus dem Labor als auch durch klinische Befunde optimiert werden.

Programmkoordinatorinnen und -koordinatoren:

Prof. Stefan Pfister (Kernzentrum Heidelberg)

Prof. Jens Siveke (Standort Essen/Düsseldorf)

Prof. Stefan Knapp (Standort Frankfurt/Mainz)

■ laufendes Projekt ✓ Ziel erreicht

- **Entwicklungen 2021**
- Fortschritte im funktionellen Genomscreening zur Identifizierung von Biomarker-gestützten Therapien, z. B. Erstellung einer Übersicht neuer Lymphom-Krebsgene.
- Etablierung und Analyse von Organoidmodellen zum besseren Verständnis der Therapieresistenz bei Kopf- und Halstumoren durch therapiebedingte klonale Evolution.
- ✓ Erstmalige Beschreibung des Mechanismus der Resistenz gegen die Behandlung mit Avapritinib bei PDGFRA-mutierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST).
- Erfolgreiche Auswahl der SATURN3- und HEROES-Konsortien zur Erforschung der Tumoheterogenität mit DKTK geführter Verbundforschung im Rahmen der Nationalen Dekade gegen Krebs.



Ziele 2022

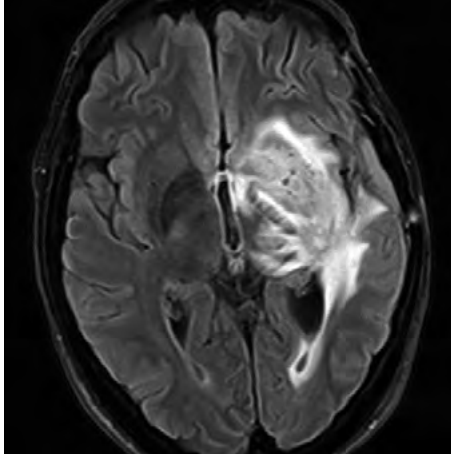
- Fortführung der Untersuchungen, um Biomarker-gestützte Therapien bei Lymphomen zu identifizieren.
- Bewertung prädiktiver Biomarker für das Ansprechen auf eine Behandlung und die Resistenz gegen diese in Patienten-abgeleiteten Organoid- und Explant-Modellsystemen bei verschiedenen soliden Krebsarten.
- Verstärkte Einbeziehung von Patientinnen und Patienten aus den MTBs in molekular stratifizierte Studien.

Forschungshighlight 2021

Neoantigen-spezifische Immunzelltherapie gegen bösartige Hirntumoren

Bösartige Gliome sind sehr schwer behandelbar und breiten sich im Gehirn bereits im frühen Stadium netzartig aus. Trotz Resektion mit anschließender Radio- und Chemotherapie kehren die Hirntumoren aufgrund ihres invasiven Wachstums sowie Resistenzbildung in der Regel zurück. Der Bedarf an neuen, innovativen Therapien ist daher hoch. „Die Entwicklung mutationsspezifischer Tumorimpfstoffe gilt als solch erfolgversprechender Ansatz in der Krebsimmuntherapie“, sagt Prof. Michael Platten, Ärztlicher Direktor der Neurologischen Klinik an der Universitätsmedizin Mannheim und Leiter der Klinischen Kooperationsseinheit Neuroimmunologie und Hirntumorimmunologie am DKFZ in Heidelberg. Voraussetzung für eine gezielte mutationsspezifische Immuntherapie und guten Therapieerfolg ist die Identifizierung von Zielmolekülen, die ausschließlich auf den Tumorzellen vorkommen und vom Immunsystem erkannt werden. Die Mutation im Enzym Isocitrat-Dehydrogenase Typ 1 (IDH1), die zum Austausch der Aminosäure Arginin gegen Histidin an Position 132 der Aminosäuresequenz führt (IDH1R132H), ist solch ein geeignetes Ziel. Die IDH1-Mutation ist ein häufiges Ereignis in schwer behandelbaren diffus wachsenden Gliomen und tritt hochspezifisch in Gliomen auf.

Präklinische Untersuchungen haben den Nachweis erbracht, dass das IDH1R132H-Neoepitop zusammen mit Haupthistokompatibilitätskomplexen der Klasse II auf der Oberfläche von Gliomen präsentiert wird und immunaktivierende CD4⁺ T-Helferzellen stimuliert. Nach der Entwicklung eines synthetischen IDH1(R132H)-Peptids wurde die Tumorimpfung zunächst im Mausmodell erfolgreich erprobt (1). „Wir konnten zeigen, dass nach einer IDH1R132H-Peptidimpfung eine mutationsspezifische T-Zell-Antwort ausgelöst wird, die das Tumorstadium kontrolliert“, berichtet Platten.

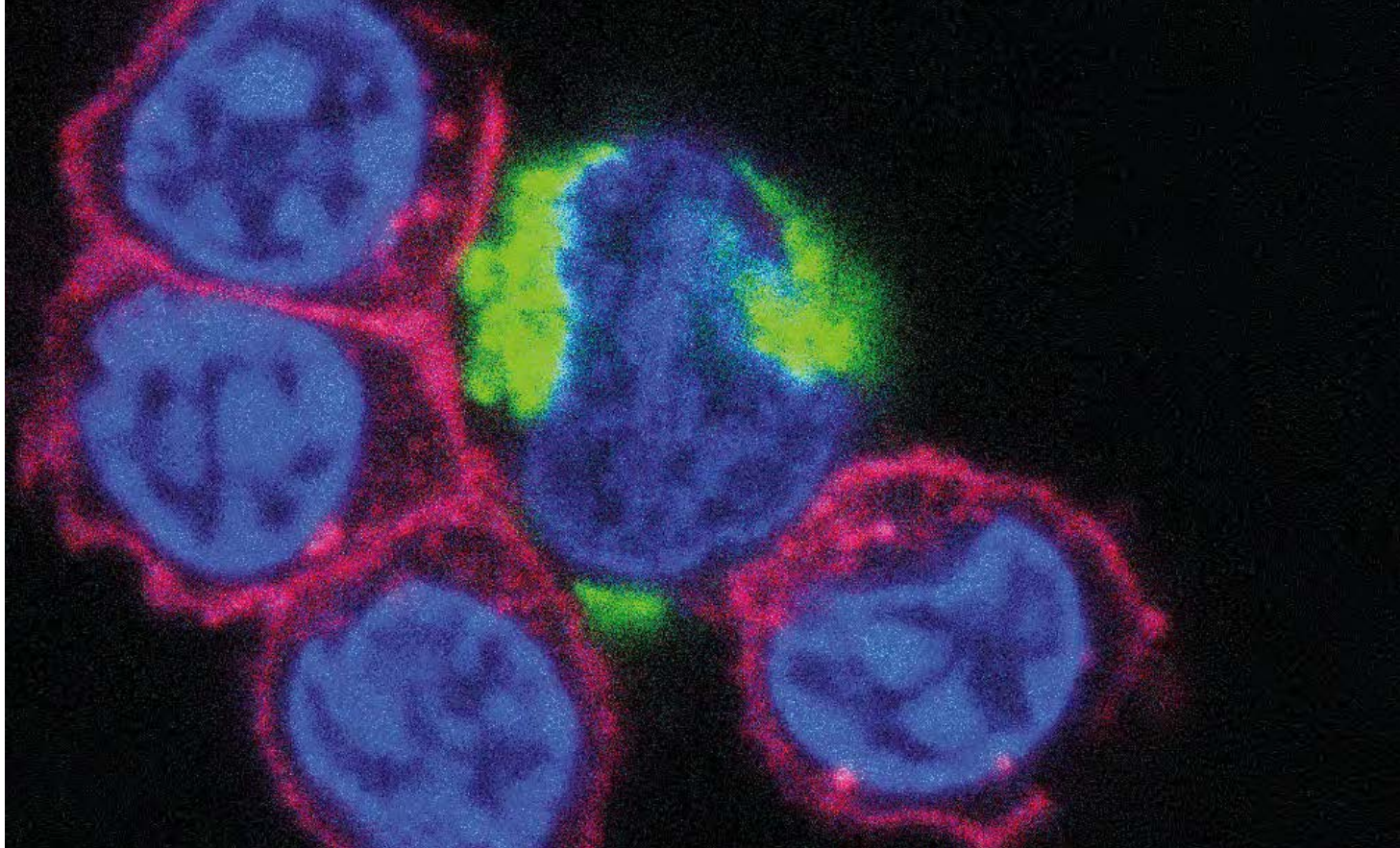


Magnetresonanztomographie eines Patienten mit diffusem Gliom
(© Universitätsmedizin Mannheim)

Nach dem Erfolg im Tiermodell wurde das IDH1(R132H)-Peptid (IDH1-Vac) in einer multizentrischen Phase-1-Studie (NOA16, NCT02454634) der Neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft getestet. Diese Studie schloss 33 Teilnehmende ein, die neu an einem Gliom mit IDH1-Mutation (Astrozytome WHO-Grad III/IV) erkrankt waren (2). Es konnte gezeigt werden, dass IDH1-Vac bei 93,3 % der Patientinnen und Patienten sowohl gut verträglich und somit sicher ist als auch eine Immunantwort auslöst. Diese positiven Ergebnisse lieferten die Grundlage für die aktuell laufende 3-armige randomisierte Phase-1-Studie AMPLIFY-NEOVAC (NOA21, NCT03893903), die durch das DKTK gefördert wird (3). Neu ist hier, dass AMPLIFY-NEOVAC die Sicherheit und Immunogenität von IDH1-Vac in Kombination mit dem Immun-Checkpoint-Inhibitor Avelumab bei Patientinnen und Patienten mit rezidierten IDH1-mutierten Gliomen untersucht, um herauszufinden, ob die durch IDH1-Vac für den Hirntumor sensibilisierten körpereigenen Immunzellen durch Avelumab zusätzlich aktiviert werden können. Eine weitere Neuerung ist das „window of opportunity“-Studien-design: Die Patientinnen und Patienten werden vor der geplanten Operation eines Rezidivs in die Studie eingeschlossen – die Resektion erfolgt dann sechs Wochen nach Beginn der Behandlung. So können die Forschenden im Tumorgewebe mit Hilfe multiomischer Verfahren die Effekte der Immuntherapie genau untersuchen. „Aus diesen Proben haben wir bereits jetzt wesentliche Erkenntnisse über Wirk- und Resistenzmechanismen gewinnen können, die uns helfen, diesen vielversprechenden Therapieansatz gezielt weiterzuentwickeln“, sagt Platten. „Und wir hoffen, dass wir nach Abschluss der Studie 2024 sehen können, wie unsere Patientinnen und Patienten von der Behandlung profitieren.“

Weitere Informationen

- (1) Schumacher T, Bunse L, Pusch S, et al. A vaccine targeting mutant IDH1 induces antitumour immunity. *Nature*. 2014;512(7514):324-327.
- (2) Platten M, Bunse L, Wick A, et al. A vaccine targeting mutant IDH1 in newly diagnosed glioma. *Nature*. 2021;592(7854):463-468.
- (3) Bunse L, Rupp AK, Poschke I, et al. AMPLIFY-NEOVAC: a randomized, 3-arm multicenter phase I trial to assess safety, tolerability and immunogenicity of IDH1-vac combined with an immune checkpoint inhibitor targeting programmed death-ligand 1 in isocitrate dehydrogenase 1 mutant gliomas. *Neurol Res Pract*. 2022;4(1):20. Published 2022 May 23.



CD8+ T-Zellen (rot), die mit einem Neoantigen-spezifischen T-Zell-Rezeptor ausgestattet sind, erkennen Neoantigen präsentierende Tumorzellen (grün). (© Melina Pekic-Hajdarbasic)

Krebsimmuntherapie

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

Die DKTK Forschenden 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 neue Tumorantigen-spezifische 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.

Programmkoordinatorinnen und -koordinatoren:

Prof. Jürgen Becker (Standort Essen/Düsseldorf)

Prof. Gerald Willimsky (Standort Berlin)

Prof. Helmut Salih (Standort Tübingen)

■ laufendes Projekt ✓ Ziel erreicht

Entwicklungen 2021

- ✓ Erfolgreiche Entwicklung und klinische Testung eines Adjuvans für peptidbasierte Impfstoffe (TLR1/2-Agonisten XS15).
- ✓ Entdeckung, dass Patienten, die auf eine Immuntherapie mit Nivolumab ansprechen, einen spezifischen aktivierten T-Zell-Phänotyp aufwiesen.
- ✓ Vielversprechende Untersuchung eines Peptidimpfstoffs gegen die IDH1-Mutation bei Personen mit neu diagnostiziertem Gliom, durch den eine mutationsspezifische Immunantwort ausgelöst wird (AMPLIFY-NEOVAC).
- ✓ Entdeckung, dass eine MAPKi-Behandlung bei fortgeschrittenem Melanom nicht vor einer Immuntherapie erfolgen sollte, sondern beide Behandlungen gleichzeitig eingesetzt werden sollten.
- ✓ Untersuchungen deuten an, dass eine zuvor beschriebene Schutzwirkung durch CD8-T-Zellen bei immunsupprimierten Krebspatientinnen und -patienten durch eine SARS-CoV-2-Impfung verstärkt werden kann.

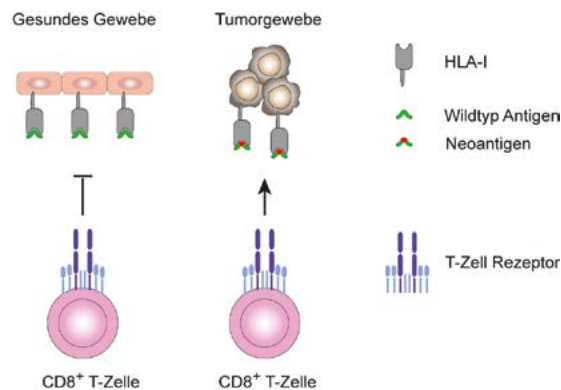


Ziele 2022

- Anwendung neuer präklinischer Modelle zur Erfassung der Komplexität von Immunantworten (Organoide, lebende Gewebeteile, Co-Kultursysteme), zur Etablierung

von Multiplex-Einzelzell-RNA- und T-Zell-Rezeptor-Sequenzierung, von räumlich aufgelösten Transkriptomik/Proteomik-Techniken, die zur Charakterisierung immunologischer Ereignisse innovativer Immuntherapien bei Betroffenen eingesetzt werden können.

- Validierung der Wirksamkeit von Kombinationen neoantigen-spezifischer TCRs und CARs bei soliden Krebserkrankungen sowie Entwicklung und präklinische Validierung neuartiger theranostischer Zielmodule mit unterschiedlichen Strukturen und Eigenschaften für CAR-basierte Immuntherapie und diagnostische Bildgebung.
- Fortsetzung der Nachbeobachtung von geimpften Krebspatientinnen und -patienten mit SARS-CoV-2-Infektion.



Schema zur gezielten Erkennung von Tumoren durch T-Zellen, die Tumor-spezifisch mutierte Peptid-Liganden im Komplex mit humanen Leukozytenantigenen auf der Tumorzelloberfläche erkennen. (© Dr. Michael Hiltensperger)

spezifische T-Zell-Rezeptoren gibt, die nach Neoantigen-Kontakt sehr spezifisch sowie moderat reagieren. T-Zellen, die diese T-Zell-Rezeptoren tragen, konnten im Mausmodell eine sehr gute Tumorabstoßung bewirken und sind auch im Patientenblut in hoher Frequenz nachweisbar (2). Weitere Experimente weisen auf eine robuste Funktion und verminderte Erschöpfbarkeit dieser T-Zellen hin.

Forschungshighlight 2021

ImmuNeo MASTER – wie bösartige Tumoren vom Immunsystem erkannt werden können

Das Immunsystem kann nicht nur Eindringlinge von außen, sondern auch Krebszellen spezifisch erkennen und zerstören. Diese natürliche Immunabwehr kann durch bestimmte Formen der Immuntherapie, die sogenannte Immuncheckpoint-Therapie, bei vielen Tumorerkrankungen erheblich verstärkt werden. Grundlage für die Erkennung der Krebszelle sind häufig genetische Veränderungen im Tumor (Mutationen), die als Peptide in veränderter Form im Komplex mit Gewebe-eigenen Merkmalen an der Oberfläche der Tumorzellen präsentiert werden können. Diese als Neoantigene bezeichneten Strukturen können durch spezielle Immunzellen, die T-Zellen, erkannt werden, was nachfolgend die gezielte Zerstörung der Krebszelle ermöglicht.

„Unser Wissen über die Vielfalt der Neoantigene sowie der natürlichen Immunantwort gegen diese ist bislang begrenzt. Neoantigene werden derzeit überwiegend über Vorhersagemodelle identifiziert und nachfolgend experimentell getestet – wobei deren Bedeutung dabei häufig unklar bleibt“, erklärt Prof. Angela Krackhardt, DTK Wissenschaftlerin an der Technischen Universität München. „Wir haben daher in der Vergangenheit eine neue Methode entwickelt, durch die Neoantigene auf der Tumoroberfläche direkt nachgewiesen werden können.“ Mittels einer Kombination aus detaillierten genetischen Analysen sowie massenspektrometrischen Untersuchungen des Tumors lassen sie sich spezifisch detektieren (1). Nachfolgend charakterisierten die Forschenden die Immunantworten gegen diese Neoantigene in einem Patienten genauer und identifizierten drei Neoantigene, die von den Patienten-eigenen T-Zellen direkt erkannt werden. Dabei stellte sich heraus, dass es T-Zellen und

„Diese Untersuchungen haben wir mit Hilfe des vom DTK geförderten Joint Funding-Projektes ImmuNeo MASTER unter Beteiligung aller DTK Standorte inzwischen erfolgreich ausweiten können“, sagt Krackhardt. In diesem Projekt wurden Tumorproben von 32 überwiegend jungen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen von verschiedenen DTK Zentren gesammelt und unter Verwendung detaillierter genetischer Analysen am DKFZ innerhalb des MASTER-Programms mit Hilfe massenspektrometrischer Untersuchungen sowie Einsatz von künstlicher Intelligenz (3) auf die Präsentation von Neoantigenen untersucht. Darüber hinaus wurde unter Mitwirkung verschiedener DTK Zentren das immunologische Tumormilieu genauer charakterisiert. „Durch die Ausweitung der Neoantigensuche unter Verwendung von individuellen Tumor-RNA-Datenbanken konnten wir bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten mit sehr unterschiedlichen Krebserkrankungen zum Teil auch gemeinsame Neoantigene entdecken“, erklärt Krackhardt und ergänzt: „Bei einem Teil dieser Patienten waren zudem Immunantworten gegen die neu identifizierten Neoantigene nachweisbar.“ Diese Daten werden derzeit zur Publikation vorbereitet.

Weitere Informationen:

- (1) Bassani-Sternberg M, Braunlein E, Klar R, Engleitner T, Sinitcyn P, Audehm S, et al. Direct identification of clinically relevant neoepitopes presented on native human melanoma tissue by mass spectrometry. *Nat Commun.* 2016;7:13404.
- (2) Braunlein E, Lupoli G, Fuchsl F, Abualrous ET, de Andrade Kratzig N, Gosmann D, et al. Functional analysis of peripheral and intratumoral neoantigen-specific TCRs identified in a patient with melanoma. *J Immunother Cancer.* 2021;9(9).
- (3) Wilhelm M, Zolg DP, Graber M, Gessulat S, Schmidt T, Schnatbaum K, et al. Deep learning boosts sensitivity of mass spectrometry-based immunopeptidomics. *Nat Commun.* 2021;12(1):3346.



(© AdobeStock / Mark Kostich)

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 auf der Untersuchung und Weiterentwicklung der Partikeltherapie, der biologischen Individualisierung der Strahlentherapie durch Identifizierung und Nutzung von Biomarkern sowie neuen 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. Nuklearmedizinerinnen und -mediziner entwickeln im DKTK ein hochpräzises, nicht invasives Diagnoseverfahren, das auf der Anwendung radioaktiver Teilchen beruht.

Programmkoordinatorinnen und -koordinatoren:

Prof. Mechthild Krause (Standort Dresden)

Prof. Matthias Eder (Standort Freiburg)

Prof. Amir Abdollahi (Kernzentrum Heidelberg)

■ laufendes Projekt ✓ Ziel erreicht

Entwicklungen 2021

- ✓ Abschluss der prospektiven Biomarker-Studie PETra schafft Grundlage für praxisverändernde Anwendungen: Für die postoperative Aminosäure-Positronenemissionstomographie wurde ein prognostischer Wert für die Zeit bis zum Wiederauftreten nach einer postoperativen Radiochemotherapie bei Glioblastomen nachgewiesen.
- ✓ Multizentrische OLI-P-Studie zeigte Sicherheit und Erfolg der lokalen ablativen Strahlentherapie und könnte eine Option zur Vermeidung einer systemischen Therapie ausgewählter Prostatakrebspatienten sein.
- ✓ Erste klinische Anwendung des neuartigen Hybridmoleküls PSMA-914 zur Identifizierung von Prostatakrebsläsionen während der Operation.
- Präklinische Entwicklung verbesserter Kombinationstherapien durch Kombination von Strahlentherapie mit Immunantwort-auslösenden Chemotherapeutika und mit Radionuklid-markierten Anti-EGFR-Antikörpern.
- Erste PET-Bildgebung der Tumormikroumgebung in einem Mausmodell für metastasierenden Brustkrebs unter Verwendung bicyclischer Peptidtracern.

Ziele 2022

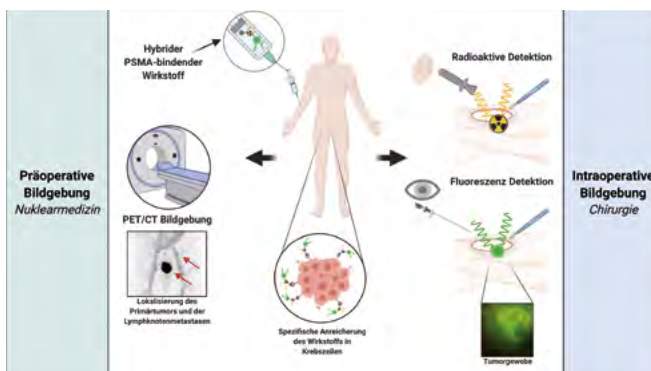
- Entwicklung und Validierung von Biomarkern für die personalisierte Radioonkologie und von Tracern für eine verbesserte Tumordiagnostik.
- Initiierung weiterer Innovationsstudien zur Biomarker-gestützten Stratifizierung von Kopf-Hals-Tumorpatienten in einer Matrix-Studie.
- Etablierung molekular-radioonkologischer Tumorboards durch die DTKK Radiation Oncology Group (DKTK ROG).
- Aufbau einer Plattform für das Wirkstoffscreening mit kleinem bis mittlerem Durchsatz auf der Grundlage von Organoiden aus Kopf- und Halstumoren von Patientinnen und Patienten, die auch die Prüfung von immunonkologischen Wirkstoffen ermöglicht.
- Erweiterung der Joint Imaging Platform (DKTK JIP) um hochauflösende Bildgebung zur Tumorcharakterisierung und -evaluation durch künstliche Intelligenz sowie weitere präklinische Entwicklung hyperpolarisierter Kontrastmittel in der MR-Bildgebung.

Forschungshighlight 2021

Zielgerichtete fluoreszenzgestützte chirurgische Resektion des Prostatakarzinoms

Für die Therapie des lokalisierten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms ist die radikale Prostatektomie mit Lymphadenektomie ein etabliertes Verfahren. Die präzise intraoperative Lokalisierung und Abgrenzung von Tumorrändern und Metastasen stellt jedoch nach wie vor eine Herausforderung in der Onkologie dar. Zielgerichtete sogenannte Hybridmoleküle mit einer radioaktiven und Fluoreszenzmarkierung können diese klinischen Hürden überwinden und die intraoperative Navigation des Chirurgen entscheidend unterstützen. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler am DKTK Partnerstandort Freiburg konnten in Zusammenarbeit mit den Standorten Heidelberg und Dresden hierfür ein aus der Nuklearmedizin stammendes Verfahren weiterentwickeln und gemeinsam mit Ärztinnen und Ärzten des Universitätsklinikums Freiburg in die klinische Anwendung bringen.

Die Entwicklung des Radiopharmakons PSMA-11 am DKFZ und Uniklinikum Heidelberg stellt hierfür die Grundlage dar, die in klinischen Studien an mehreren DKTK Standorten erfolgreich eingesetzt wurden. Diese Ergebnisse trugen dazu bei, dass die Substanz PSMA-11 im Jahr 2020 in den USA eine FDA-Zulassung für die Positronen-Emissionstomographie (PET) des Prostatakarzinoms erhielt. Die zusätzliche Fluoreszenzmarkierung dieses Diagnostikums erlaubt nun die hochspezifische Darstellung



(© M. Eder, Created with BioRender.com)

von Krebsgewebe im OP. „Das erleichtert die Entfernung von Prostatakrebs durch den Chirurgen“, erklärt Prof. Matthias Eder, DKTK Professor am Universitätsklinikum Freiburg und einer der Programmkoordinatoren. „Ziel ist es, gesundes Gewebe maximal zu schonen, wodurch Nebenwirkungen und Komplikationen deutlich verringert werden sollen.“

Diese erste klinische Translation deutet das große Zukunftspotenzial des Verfahrens an. Die hybriden PSMA-bindenden Wirkstoffe, die sowohl aus radioaktiven als auch fluoreszierenden Markern bestehen, gelten als vielversprechende Werkzeuge, um die Diagnose und Therapie von Prostatakrebs zu verbessern. Durch ihre radioaktive Markierung dienen sie als „Tracer“, über die der Tumor und seine Metastasen mit der PET-Bildgebung lokalisiert werden können. Dieses nicht invasive Verfahren kann zur personalisierten Bestrahlungs- und zur Operationsplanung genutzt werden.

Während der Operation hilft dann der an das Pharmakon gekoppelte Fluoreszenzfarbstoff den Chirurgen, zwischen bösartigem und gesundem Gewebe zu unterscheiden, so dass der Tumor präzise entfernt kann. „Wir konnten den in Freiburg, Heidelberg und Dresden erforschten Wirkstoff nun erstmals erfolgreich bei Patienten mit aggressivem Prostatakrebs an den Kliniken für Nuklearmedizin und Urologie des Universitätsklinikums Freiburg einsetzen – und damit Prostatakrebs vor und während der Operation sichtbar machen“, berichtet die Projektleiterin Dr. Ann-Christin Eder. Das von PSMA-11 abgeleitete Hybridmolekül PSMA-914 (1,2) unterstützt hierbei die präzise intraoperative Erkennung von PSMA-exprimierenden Tumormanifestationen in der Prostata und Lymphknoten. Weitere Studien sind derzeit in Planung und sollen die Auswirkungen auf die chirurgische Behandlung als auch das langfristige therapeutische Ergebnis bei Prostatakrebspatienten näher untersuchen.

Weitere Informationen

- (1) Eder AC, Omrane MA, Stadlbauer S, et al. The PSMA-11-derived hybrid molecule PSMA-914 specifically identifies prostate cancer by preoperative PET/CT and intraoperative fluorescence imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(6):2057-2058.
- (2) Eder AC, Schäfer M, Schmidt J, et al. Rational Linker Design to Accelerate Excretion and Reduce Background Uptake of Peptidomimetic PSMA-Targeting Hybrid Molecules. *J Nucl Med*. 2021;62(10):1461-1467.



(© AdobeStock / peterschreiber.media)

Klinische Kommunikationsplattform (CCP)

Für den Fortschritt der personalisierten Medizin und um die Entwicklung neuer diagnostischer oder therapeutischer Methoden voranzutreiben, sind Daten und Bioproben von Patientinnen und Patienten aus der klinischen Forschung und Versorgung unerlässliche Quellen. Die Klinische Kommunikationsplattform (CCP) stellt diese Informationen durch Vernetzung in großen und qualitätsgesicherten Datensätzen in einer standortübergreifenden Infrastruktur bereit. Dabei werden höchste Anforderungen an den Datenschutz erfüllt. Die Plattform expandiert kontinuierlich durch externe Kooperationen und die Erschließung neuer relevanter Daten, wie molekularer Marker oder Daten aus wissenschaftlichen Projekten und klinischen Studien. Dabei sind die forschungserfahrenen deutschen Krebszentren mit ihren Experten aus Informationstechnologie, Tumordokumentation, Biobanking, Datenwissenschaften und die zentrale CCP-Koordinationseinheit die tragenden Säulen der CCP. In Kooperationen mit den anderen DZG und verschiedenen Forschungs- und Infrastrukturinitiativen, beispielsweise dem Nationalen Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs (nNGM), der German Biobank Node/Alliance (GBN/GBA) und der Medizininformatik-Initiative (MI-I), bringt die CCP ihr Fachwissen ein und fördert Standardisierung und Harmonisierung in der deutschen Forschungslandschaft.

■ laufendes Projekt ✓ Ziel erreicht

Entwicklungen 2021

- ✓ Etablierung der interdisziplinären DKTK Clinical Data Science Group als Triebfeder für die Entwicklung innovativer Anwendungsfälle auf Basis der netzwerkweit verfügbaren klinischen Patientendaten.
- Start eines DKTK weiten Anwendungsfalls zur detaillierten Bestandsaufnahme der verfügbaren Patientendaten durch eine föderierte Analyse.
- Beginn der Integration weiterer Partnerstandorte aus dem Netzwerk der Onkologischen Spitzenzentren in die CCP-IT-Infrastruktur und die DKTK Clinical Data Science Group.
- Unterstützung eines standortübergreifenden harmonisierten Biobankings für neue im DKTK Joint Funding-Programm geförderte Projekte.



Ziele 2022

- Vollständige Integration der Partnerstandorte aus dem Netzwerk der Onkologischen Spitzenzentren in die CCP-Infrastruktur.
- Verbesserung der Außendarstellung durch Informationsveranstaltungen und Überarbeitung der Internetpräsenz zur Information der breiten Öffentlichkeit und der DKTK Gemeinschaft über das vielfältige Angebot der CCP.
- Umstellung der technischen Infrastruktur auf aktuelle, flexible und interoperable Standards.
- Entwicklung und Durchführung weiterer Anwendungsfälle zur förderierten Suche und Datennutzung.
- Verbesserte standortübergreifende Sichtbarkeit, Auffindbarkeit und Nutzung von Bioproben.
- Entwicklung einer Anwendung für die Echtzeit-Überwachung der prospektiven Daten- und Probensammlungen im Rahmen von Forschungsprojekten.

Plattformkoordinatorinnen und -koordinatoren:

Sprecher CCP: Prof. Hubert Serve (Standort Frankfurt/Mainz)
 CCP-Office: Prof. Janne Vehreschild (Standort Frankfurt/Mainz)
 CCP-Bio: Prof. Michael Hummel (Standort Berlin)
 CCP-IT: Prof. Martin Lablans (Kernzentrum Heidelberg)

Highlights 2021:

DKTK Clinical Data Science Group und förderierte Analysen

Um die daten- und netzwerkgetriebene translationale Forschung zu unterstützen, wurde die interdisziplinäre DKTK Clinical Data Science Group ins Leben gerufen. An dieser Arbeitsgruppe sind Expertinnen und Experten verschiedener Disziplinen, beispielsweise der Epidemiologie, Medizininformatik, Molekularpathologie, klinischen Onkologie, aller DKTK Standorte sowie weiterer Partnerstandorte beteiligt. Sie dient der Entwicklung innovativer Projektideen, die mit förderierten Analysen auf Basis klinischer Patientendaten durchgeführt werden. Die Arbeitsgruppe soll somit auch die strategische Entwicklung der CCP vorantreiben, indem unter anderem neue Datenquellen angeschlossen werden. Der erste Anwendungsfall zeigt eine förderierte Analyse von im DKTK verfügbaren klinischen Daten. Diese Analyse wurde an mehr als 450.000 Patientinnen und Patienten durchgeführt, von denen knapp 200.000 in den letzten zehn Jahren eine Krebsbehandlung erhielten und für die eine umfassende Krebsdokumentation vorliegt.



CCP-Infrastruktur an DKTK Standorten und Partnerstandorten des Netzwerks der Onkologischen Spitzenzentren (DKTK farbig, Partner grau, Infrastruktur im Aufbauschräffelt) (© CCP).

Harmonisiertes Biobanking

Die standortübergreifende Verwendung von gut annotierten, charakterisierten und qualitativ hochwertigen Bioproben ist eine essentielle Grundlage für eine erfolgreiche biomedizinische Forschung. Um diesem Anspruch zukünftig noch besser gerecht zu werden, wird bei im Joint Funding-Programm geförderten Projekten mit Bioproben das gemeinsame und abgestimmte Biobanking bereits in der Projektplanung und -initiierung berücksichtigt und entsprechend umgesetzt. Dies beinhaltet neben der abgestimmten Probengewinnung und Verarbeitung auch die DKTK weite Sichtbarmachung der vorhandenen Bioproben. In einem ersten DKTK Joint-Funding-Projekt wurde dieses Konzept umgesetzt und hierfür mit den Projektkoordinierenden und -beteiligten sowie den lokalen zentralisierten Biobanken eine gemeinsame Strategie entwickelt. Zukünftig soll diese Zusammenarbeit etabliert werden, um Bioproben noch besser als bisher in der Forschung einsetzen zu können.



Ziele der DKTK Clinical Data Science Group (© CCP)



(© Corinna Friedrich)

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. Langjährige Erfahrung und Expertisen werden 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 Wissenschaftlerinnen und 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.

■ laufendes Projekt ✓ Ziel erreicht

Entwicklungen 2021

- ✓ Umfassende präzisionsonkologische Patientenversorgung durch die DKTK und NCT weiten molekularen Stratifizierungsprogramme INFORM und MASTER mittels Ganzgenom-/Exom- und RNA-Sequenzierung sowie Array-basierter DNA-Methylierungsdiagnostik und Diskussion der Ergebnisse in standortübergreifenden MTBs mehrmals pro Woche.
- ✓ Stetige Unterstützung einer Vielzahl an DKTK Forschungsprojekten, Joint Funding-Projekten (z. B. ImmuNeo MASTER, INFORM/MASTER-Pro und MARRIAGE) und klinischen Studien durch die Krebsgenomanalyse-Plattform.
- Initiierung weiterer präzisionsonkologischer Studien in DKTK und NCT (z. B. NCT PMO-1604, COGNITION-GUIDE).
- ✓ Etablierung einer mikroskaligen Proteom- und Phosphoproteom-Methode unter Verwendung von Stabilisotopenmarkierungen für die retrospektive Charakterisierung von archivierten Tumorproben.
- ✓ Erstellung von Profilen des (Phospho-) Proteoms pädiatrischer Hirntumore.
- Identifizierung eines neuen AML-Subtyps aufgrund des Proteoms und Entdeckung eines besseren Therapieansprechens (BCL2-Inhibitor Venetoclax) im Vergleich zu intensiver Induktionschemotherapie.

- Proteogenomische Kartierung von diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen und Brustkrebsentitäten.
- Entwicklung einer automatisierten Pipeline für die Vorbereitung von Proteom-Proben (autoSP3), die für jede Art von klinischen Proben einsetzbar ist und zu einer vollständigeren Erfassung in der globalen und der Einzelzell-Proteomik führt.



Ziele 2022

- Weiterentwicklung eines integrativen Ansatzes zur multidimensionalen Charakterisierung von Tumoren auf Basis bereits bestehender umfassender Genom-/ Exom-, Transkriptom- und Methylom-Analysen mit zusätzlichen Proteom- und Metabolomanalysen sowie Einzelzellsequenzierungen.
- Aufbau eines Qualitätsmanagementsystems für die bioinformatische Verarbeitung, biologische Kuration und klinische Annotation von Genom-/Exom- und Transkriptomdaten mit dem Ziel der vollständigen Akkreditierung der präzisionsonkologischen Programme am DKFZ.
- Weiterführung von multizentrischen klinischen Studien (z. B. CRAFT, SORATRAM, Afatinib) sowie von revers translationalen Forschungsprojekten (z. B. MARRIAGE).
- Initiierung regelmäßig stattfindender MTBs zur Erörterung der proteomischen Ergebnisse und zum Vergleich klinischer Empfehlungen auf der Grundlage proteomischer und/oder genomischer Daten.
- Entwicklung neuer Bioinformatik-Tools für die Datenanalyse und -integration, z. B. zur Verbesserung der Entscheidungsfindung in MTBs.

Plattformkoordinatorinnen und -koordinatoren:

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

Forschungshighlights 2021:

MASTER-Studie: Molekulare Analyse unterstützt Therapieentscheidung bei seltenen Krebs-erkrankungen

Seltene Krebsarten sind oft schwer zu behandeln. Das liegt im Wesentlichen daran, dass diese Tumorarten nur wenig erforscht sind und ihre Häufigkeit in den einzelnen Krebszentren so gering ist, dass die Patientengruppen zu klein für aussagekräftige Untersuchungen sind. Im MASTER-Programm von DKFZ, DKTK

und NCT haben sich daher Zentren in ganz Deutschland zusammengeschlossen, um größere Stichproben betrachten und erforschen zu können. Denn tatsächlich machen die seltenen Krebsarten in ihrer Gesamtheit bis zu ein Viertel aller Tumorerkrankungen aus, und es gibt in der Regel keine oder nur wenige etablierte Therapiestandards.

In der prospektiven Beobachtungsstudie im Rahmen des MASTER-Programms konnten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erstmals gemeinsam belegen, dass Menschen mit seltenen Tumorerkrankungen von einer umfassenden molekularen Analyse profitieren. Dafür untersuchten sie die molekularen Profile und klinischen Daten von insgesamt 1310 Patientinnen und Patienten, von denen 75,5 Prozent an seltenen Krebsarten litten. Auf Basis von mehreren Hundert Biomarkern gab ein Ärzteteam in 88 Prozent der 1310 Fälle evidenzbasierte Behandlungsempfehlungen ab, die teilweise neue, experimentelle Therapiemethoden beinhalteten. Bei rund einem Drittel der Patientinnen und Patienten wurden die Empfehlungen umgesetzt, was sich in einer signifikant verbesserten Überlebensrate im Vergleich zu Standardtherapien niederschlug.

Der im November 2021 in der Fachzeitschrift Cancer Discovery erschienene Beitrag, welcher diese Erkenntnisse der MASTER-Studie vorstellt, erhielt den Wissenschaftspreis 2021 der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) in der Deutschen Krebsgesellschaft.

Weitere Informationen

Horak P, Heining C, Kreutzfeldt S, et al. Comprehensive Genomic and Transcriptomic Analysis for Guiding Therapeutic Decisions in Patients with Rare Cancers. *Cancer Discov.* 2021;11(11):2780-2795.

HARPOON: 2. DKTK MASTER-Workshop zur molekularen Präzisionsonkologie

Im Herbst 2021 fand zum zweiten Mal der vom Heidelberger MASTER-Team organisierte HARPOON (HArmonization of Reporting in PrecisiOn Oncology)-Workshop zur Harmonisierung molekularer Tumorboards und aktuellen Entwicklung auf dem Gebiet der molekularen Präzisionsonkologie statt. Mehr als 120 Ärztinnen und Ärzte und Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus mehr als 20 Krebszentren in Deutschland, der Schweiz und Österreich – darunter alle DKTK Partnerstandorte und die deutschen Comprehensive Cancer Center – kamen hierzu online zusammen, um Ideen und Strategien zur klinischen Bewertung komplexer molekularer Profile auszutauschen.



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

Über mehrere Tage verteilt lag ein besonderes Augenmerk auf allen Facetten der Variantenbewertung und vor allem auf aktuellen Möglichkeiten der Therapieumsetzung über molekular stratifizierte Studien sowie der Entwicklung und Nutzung komplexer Datenstrukturen zur Unterstützung präzisionsonkologischer Workflows. Ziel des jährlich stattfindenden HARPOON-Workshops war es, neben allgemeinen praktischen Informationen zur Interpretation und Priorisierung von genetischen Varianten insbesondere auch die Erfahrungen mit der Bewertung von Ganzgenom- und Exomanalysen sowie zusätzlichen molekulardiagnostischen Ebenen wie Methylierungsprofilen und RNA- sowie Proteinexpressionsmustern weiterzugeben.

Neben einem praktischen Teil, in welchem die im MASTER-Programm etablierten Strategien vorgestellt wurden, gab es viele Beiträge zu aktuellen Themen der Präzisionsonkologie. In zwei Keynote-Vorträgen gaben Prof. Michelle Haber (Sydney) und Dr. David Tamborero (Stockholm) Einblicke in die präzisionsonkologischen Strukturen Australiens und das Molecular Tumor Board Portal, eine am Karolinska-Institut entwickelte Software zur Vorbereitung und Durchführung molekularer Tumorboards. Abgerundet wurde das Programm durch interaktive Round Tables, in denen unter der Leitung von Ärztinnen und Ärzten sowie Bioinformatikerinnen und Bioinformatikern des Heidelberger MASTER-Teams komplexe Probleme und Herangehensweisen im Alltag der bioinformatischen und klinischen Bewertung molekularer Veränderungen gemeinsam diskutiert wurden. Aufgrund des abermals großen Interesses an HARPOON ist für das Jahr 2022 bereits ein weiterer Workshop geplant.

Tiefer Einblick in das Proteom von Tumoren

Die genomische und transkriptomische Charakterisierung von Tumorgeweben als Grundlage zur Therapieempfehlung in sogenannten Molekularen Tumorboards ist mittlerweile auch durch die sehr erfolgreich verlaufenden INFORM (INDividualized Therapy FOr Relapsed Malignancies in Childhood)- und MASTER-Programme gut etabliert. Da allerdings die meisten Medikamente auf Proteine ausgerichtet sind, fehlte bislang die funktionell und therapeutisch wichtige Schicht des Proteoms. Eine Gruppe von Forschenden des Berliner Max-Delbrück-Centrums für Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft (MDC), des Berlin Institute of Health (BIH), der Charité – Universitätsmedizin Berlin und des DKTK hat Methoden entwickelt, um Proteine aus Formalin-fixierten Paraffin-eingebetteten (FFPE) Gewebe mit Hilfe der Massenspektrometrie zu analysieren. FFPE-Gewebe aus

diagnostischen Routinelaboren sind aufgrund ihrer langen Haltbarkeit und der häufig verfügbaren Informationen über klinische Ergebnisse eine attraktive Ressource für retrospektive Studien. FFPE-Gewebe wird in Kliniken routinemäßig für histologische, immunhistochemische und molekulare Diagnostik wie DNA- und RNA-Sequenzierung entnommen und liegt daher in großen Mengen in den Biobanken der Universitätskliniken vor. Durch die heutzutage sehr sensitiven und robusten Massenspektrometer ist es möglich, auch kleinste Gewebemengen reproduzierbar zu analysieren. Mit den in der Studie entwickelten Methoden können mehr als 8.000 Proteine in einer Probe Lungenkrebsgewebe identifiziert und quantifiziert werden, was eine tiefgreifende Untersuchung der molekularen Prozesse in Krebszellen auf Proteinebene ermöglicht. Zudem konnten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler mehr als 14.000 Phosphorylierungsstellen in den FFPE-Geweben ermitteln, welche wichtige zusätzliche Informationen über den Aktivitätsstatus bestimmter Proteine und somit über die aberrante Aktivität relevanter Signalwege in Krebszellen ermöglichen. Mit diesen Methoden ist es möglich selbst kleinste Gewebemengen, wie sie zum Beispiel bei Nadelbiopsien entnommen werden, zu untersuchen.

In der Studie, die in der Fachzeitschrift „Nature Communications“ veröffentlicht ist, wurde der Fokus auf zwei Formen von Lungenkrebs, Adeno- und Plattenepithelkarzinom, gelegt, was dabei helfen soll, das Krankheitsgeschehen bei Lungenkrebs besser zu verstehen und somit durch spezifische Therapie das Ansprechen der Betroffenen auf die Behandlung zu verbessern. Die entwickelte Methode ist nicht nur für die Erforschung von Krebs geeignet, sondern kann sehr vielseitig eingesetzt werden. Mit der massenspektrometrischen Analyse des Proteoms in Gewebeproben können nicht nur neue Biomarker für die Therapieentscheidung und die Überlebensprognose der Patientinnen und Patienten gefunden, sondern auch weitere molekulare Zielstrukturen entdeckt werden, an denen potenzielle Medikamente künftig angreifen können.

Die Münchener Proteomiker konnten bereits hunderte Tumore von Patienten aus MASTER und INFORM analysieren und dadurch die therapeutischen Empfehlungen der MTBs mit wichtigen zusätzlichen Informationen versorgen. Mittlerweile werden die proteomischen Analysen auch für prospektive Fälle eingesetzt.

Weitere Informationen

Friedrich C, Schallenberg S, Kirchner M, et al. Comprehensive micro-scaled proteome and phosphoproteome characterization of archived retrospective cancer repositories. *Nat Commun.* 2021;12(1):3576. Published 2021 Jun 11.



(© 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 Patientinnen und Patienten ergeben. Erfolgversprechende Wirkstoffe und Verfahren werden anschließend auf ihre Wirksamkeit, Dosierung und Sicherheit bei der Behandlung von Krebspatientinnen und -patienten in klinischen Studien überprüft. Im DKTK werden frühe, sogenannte „Proof-of-Concept“-Studien 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 Patientinnen und 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 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 Ärztinnen und

Ärzte ist die Planung und Durchführung klinischer Studien einschließlich der Wirkstoffherstellung, Genehmigungsverfahren und Rekrutierung ausreichender 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 innovativer 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 – und leistet dadurch einen wesentlichen Beitrag zur Verknüpfung der präklinischen und der klinischen Forschung.

Infolge der siebten Ausschreibung des DKTK Joint Funding-Programms zur Förderung neuer kollaborativer von Prüfarztinnen

und -ärzten initiiertes Studien (IITs) und translationaler Forschungsprojekte konnten 2021 alle drei geförderten Projekte erfolgreich starten. Im Rahmen der achten Ausschreibung zur Unterstützung bereits bestehender IITs und klinischer Studien mit einer „Add-on“-Förderung für komplementäre Forschungsmodule wurden im Jahresverlauf vier Projekte ausgewählt, mit Förderbeginn in der zweiten Jahreshälfte. Im Dezember 2021 wurde zudem bereits die neunte Ausschreibung des DKTK Joint Funding-Programms auf den Weg gebracht.

Zusammenarbeit mit Behörden zur Initiierung klinischer Studien im DKTK

Forschende Ärztinnen und 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 DKTK Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler über die aktuellen regulatorischen Anforderungen an klinische Studien informieren können.

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

Im Folgenden dargestellt wird eine Auswahl an DKTK Studien, die im Jahr 2021 aktiv waren, d. h., für die Teilnehmende rekrutiert wurden bzw. die Studienteilnehmenden eine Intervention oder Untersuchung erhielten. Bei den im DKTK durchgeführten Studien handelt es sich um interventionelle und nicht interventionelle IITs, deren Durchführung erst durch die Bereitstellung einer erheblichen finanziellen Unterstützung durch das DKTK ermöglicht wurde.

Kurztitel	Beschreibung
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 Patientinnen und 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 nicht anatomischen Resektion von Lebermetastasen bei Patientinnen und Patienten mit RAS-mutiertem Kolorektalkarzinom bewertet.
CAR2BRAIN	In der Studie werden Patientinnen und Patienten mit einem wiedergekehrten HER2-positiven Glioblastom mit natürlichen Killerzellen, die einen chimären Antigenrezeptor tragen (CAR-NK-Zellen), behandelt. Diese Zellen erkennen das HER2-Antigen und können Glioblastomzellen spezifisch angreifen.
DELPHI	Patientinnen und 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.
EXLIQUID	Diese multizentrische Flüssigbiopsie-Studie ergänzt das MASTER-Programm und lokale Programme an allen acht DKTK Partnerstandorten. Sie i) baut eine Sammlung von Blutproben zu Beginn und während molekularer, zielgerichteter Therapien auf, und ii) entwickelt Diagnoseinstrumente, um Biomarker als Indikatoren für die molekulare Wirksamkeit und Resistenzentwicklung während der Behandlung zu verfolgen.
HNprädBio	Ziel der Beobachtungsstudie ist die Überprüfung bestimmter Biomarker, mit denen sich vorhersagen lässt, wie gut eine Radiochemotherapie in Patientinnen und Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren anschlagen wird.
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. Forschende analysieren das Tumor-Erbgut zum Zeitpunkt des Rückfalls, um möglicherweise mit einem der neuen, zielgerichteten Medikamente zu helfen.
INFORM2-NivEnt Trial	In dieser Studie werden die Verträglichkeit und die Aktivität der Kombination aus dem Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab und dem HDAC-Inhibitor Entinostat bei Kindern und Jugendlichen mit refraktären Hochrisiko-Krebserkrankungen untersucht. Die Studie resultiert aus dem DKTK kofinanzierten INFORM-Register.
IRINA-PARADIGM	Bei Patientinnen und Patienten mit schwarzem Hautkrebs untersuchen Hautärztinnen und -ärzte sowie Strahlentherapeutinnen und -therapeuten, ob der Therapieerfolg einer etablierten Immuntherapie durch eine zusätzliche Bestrahlung verbessert werden kann.

Kurztitel	Beschreibung
MARRIAGE	In dieser Studie werden Proben von Krebspatientinnen und -patienten untersucht, die am MASTER-Programm und an der TOP-ART-Phase-II-Studie teilgenommen und eine spezifische Behandlung mit einem PARP-Inhibitor und einem passenden Medikament erhalten haben, um DNA-Reparatursysteme und ihre therapeutische Beherrschbarkeit zu untersuchen und in die Therapie einzubeziehen.
MASTER-Programm	Die DTKK weite Registerstudie bestimmt bei jungen Erwachsenen mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen und bei Patientinnen und Patienten mit seltenen Tumoren die individuellen Veränderungen im Erbgut der Krebszellen mit dem Ziel einer personalisierten Therapieempfehlung.
MTBA (Molecular Tumor Board Alliance)	Das DTKK übergreifend Projekt ist mit dem MASTER-Programm assoziiert und hat folgende Ziele: i) Zusammenfassung aller lokalen Datensätze molekularer Tumorboards (MTB) in einer Datenbank, welche Konsortien-übergreifend zugänglich ist, und ii) die Harmonisierung von Abläufen mit anderen laufenden, nationalen und regionalen MTB-Initiativen in Deutschland.
NextGenLOGGIC	In Zusammenarbeit mit der globalen Phase-III-Studie LOGGIC (Low-Grade Glioma In Children) für pädiatrische niedrig-gradige Gliome (pLGG) zielt diese Studie darauf ab, präklinische Daten zu generieren, um eine Grundlage für klinische Studien der nächsten Generation zu schaffen.
N2M2 (NOA-20)	Tumorzellen von Glioblastom-Patientinnen und -Patienten werden molekulargenetisch charakterisiert. Anhand der molekularen Veränderungen werden gezielte, personalisierte Therapien im Rahmen von klinischen Studien entwickelt.
PriCoTTF	In dieser klinischen Prüfung wird die Anwendung von Optune® (elektrischen Wechselfeldern oder sogenannten Tumortherapiefeldern/TTFields) bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom oder Gliosarkom vor und während der sich an die Operation anschließenden Standardtherapie untersucht.
PRONTOX	Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen nicht kleinzelligen 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 Patientinnen und Patienten mit Hirntumoren eine konventionelle Strahlentherapie mit einer Bestrahlung durch Protonen (Partikeltherapie). Verglichen werden insbesondere Effizienz und Nebenwirkungen der Behandlungen.
PSMAxCD3	Die beiden Phase-I-Immuntherapiestudien untersuchen die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit des im DTKK entwickelten bispezifischen PSMAxCD3-CC1-Antikörpers bei Patienten mit Prostatakarzinom bzw. Plattenepithelkarzinomen der Lunge.
RAMTAS	Ziel dieser Studie ist die Identifizierung einer molekularen Signatur bei Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Darmkrebs (mCRC) zur Vorhersage der Ansprechbarkeit auf eine anti-angiogene Therapie. Dazu werden Tumor- und Blutproben aus der klinischen Phase-II-Studie RAMTAS (NCT03520946) analysiert.
RskYAML	In dieser Studie werden neuartige Einzelzell-Technologien und Datenanalysewerkzeuge eingesetzt, um neue prädiktive Biomarker und therapeutische Optionen zu entwickeln, die Resistenzen und Rückfälle bei akuter myeloischer Leukämie (AML) verhindern oder überwinden.
SARS-CoV2	Die strategische Initiative untersucht die Immunantwort auf SARS-CoV-2 bei Krebspatientinnen und -patienten mit dem Ziel, deutschlandweit die Grundlage für ein vertieftes immunologisches Wissen und neue Erkenntnisse für das klinische Management bei Krebs und gleichzeitiger COVID-19-Infektion zu schaffen sowie die Strukturen der Biobanken zu harmonisieren.
SIGN-OC	Diese Studie setzt auf der internationalen Phase-III-Studie TRUST auf, mit dem Ziel, charakteristische molekulare Signaturen bei fortgeschrittenem Eierstockkrebs zu identifizieren. Diese sollen die Vorhersage des Behandlungserfolgs und somit individualisierte Behandlungsentscheidungen verbessern.
SEPION	In dieser Studie wird das sequenzielle epigenetische und immunologische zielgerichtete Vorgehen in Kombination mit Nab-Paclitaxel/Gemcitabin bei der Behandlung von fortgeschrittenem duktalem Adenokarzinom der Bauchspeicheldrüse untersucht.
SUBPAN/NEOLAP	Diese Studie nutzt Bilddatensätze, Tumorproben und klinische Informationen der Phase-II-Studie NEOLAP, um zuverlässige Biomarker zur Unterscheidung zwischen Subtypen bei lokal fortgeschrittenem duktalem Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) zu identifizieren und bildbasierte Algorithmen für die klinische Routine zu entwickeln und zu testen.
SORATRAM	In der Studie wird bei Patientinnen und Patienten aus dem MASTER-Programm ein neues Konzept zur Behandlung verschiedenster Tumoren mit Kinase inaktivierenden BRAF-Mutationen evaluiert.
TOP-ART	Die Phase-II-Studie prüft bei Patientinnen und Patienten aus dem MASTER-Programm, bei denen eine molekulargenetische nachgewiesene Störung in der DNA-Reparatur vorliegt, die Therapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib in Kombination mit dem Medikament Trabectedin.



(© AdobeStock / Kateryna)

Nachwuchsförderung im DKTK

Sprecherin: Prof. Mechthild Krause (Standort Dresden)

Die exzellente Ausbildung von Nachwuchswissenschaftlerinnen und Nachwuchswissenschaftlern an der Schnittstelle zwischen patientennaher, translationaler Krebsforschung und der Übertragung von neuen diagnostischen und therapeutischen Ansätzen 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 in der translationalen Krebsforschung bei.

In der School of Oncology profitieren die jungen Forschenden 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“ – Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, die in der medizinischen Forschung tätig sind, sowie „Clinician Scientists“ – Medizinerinnen und Mediziner in der Facharztausbildung, die sowohl in der patientennahen Forschung als auch in der Krankenversorgung tätig sind. Alle aktiven Mitglieder der DKTK School of Oncology arbeiten an patientenorientierten Forschungsprojekten oder sind an klinischen Studien im DKTK beteiligt. Etwa 150 Nachwuchsforscherinnen und Nachwuchsforscher gehören der DKTK School of Oncology an.

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

Karrierperspektiven im Bereich patientenorientierte Krebsforschung

- An mehreren Standorten wurden Stipendien zur Forschungsfreistellung für Ärztinnen und Ärzte in der Facharztausbildung vergeben, damit sie sich einer zeitlich befristeten Forschungsarbeit widmen konnten.
- Am DKFZ in Heidelberg konnte bereits die 3. Auswahlrunde des DKFZ Clinician Scientist-Programms durchgeführt werden.
- Es gibt aktuell fünf DKTK Nachwuchs- bzw. Juniorgruppen, welche über die verschiedenen Standorte verteilt sind. Im Oktober 2021 trat Dr. Felix Hartmann die Stelle als neuer DKTK Nachwuchsgruppenleiter zum Thema „Systemimmunologie und Einzelzell-Biologie“ am DKFZ in Heidelberg an.

Förderangebote und Veranstaltungen im Jahr 2021

Insgesamt fanden pandemiebedingt die meisten Veranstaltungen 2021 noch immer virtuell statt. Dies bietet in einem nationalen Konsortium wie dem DKTK jedoch auch die Möglichkeit zur einfachen Vernetzung ohne aufwendige Reiseplanungen. So startete Anfang 2021 eine neue **DKTK Online-Seminarreihe zu Techniken in der translationalen Forschung**, die von DKTK Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, zum Teil im Tandem



(© AdobeStock / Jacob Lund)

mit einer Kollegin oder einem Kollegen aus der Klinik, vorgestellt werden. Themen waren unter anderem patientenindividuelle Krankheitsmodelle, Bioinformatik und Algorithmen für die Multi-Omics-Datenintegration, CAR-NK-Zellen und deren Einsatz in einer aktuell laufenden klinischen Studie, das Anwendungsspektrum der MALDI (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization)-Analysemethode in der Krebsforschung, wie die Proteomanalyse bei der personalisierten Behandlung von Patientinnen und Patienten helfen kann oder ein Führungskräfte-Training, basierend auf dem Spiel „Keep Talking and Nobody Explodes“, KATANE.



Die jährliche Cancer Core Europe **Summer School in Translational Cancer Research** stellt die Dialogplattform dar, um sich auf internationaler Ebene mit Onkologinnen und Onkologen, Krebsforscherinnen und -forschern sowie Mitgliedern führender Krebsgesellschaften zu aktuellen Themen der Krebsmedizin auszutauschen, sich weiterzubilden und Netzwerke auszubauen. Im Pandemiejahr 2021 fand im Oktober eine interaktive Online-Veranstaltung über zwei Tage statt. Die Teilnehmenden konnten an Vorträgen von renommierten Referentinnen und Referenten aus verschiedenen Disziplinen des gesamten Krebsforschungskontinuums teilnehmen, wobei ein besonderer Schwerpunkt auf der personalisierten Krebsmedizin lag. Das Programm umfasste auch Gruppendiskussionen, Workshops und eine virtuelle „Walk-at-the-Beach-Networking-Session“.

Innerhalb der gemeinsamen **DZG-übergreifenden Nachwuchsförderung** fand im Frühjahr eine 6-teilige Weiterbildung zum Thema „Translating Science into Clinical Practice“ und im Herbst erstmals ein interaktiver Projekttag zum Thema „Epigenetik“ statt, zu dem vier etablierte Forscher aus den DZG ihre themenspezifische Expertise vorstellten und mit interessierten Nachwuchsforscherinnen und -forschern der DZG online in Diskussion traten. Im April 2021 startete zudem auf DZG-Ebene die neue Reihe „Lunchtime Career Talks“, in der die meist einem jeweiligen DZG angehörigen Referentinnen und Referenten ganz verschiedene Karrierewege in der Wissenschaft und assoziierten Berufsfeldern aufzeigen. Beispielsweise stellte Dr. Anjali Cremer vom DTKK Partnerstandort Frankfurt/Mainz ihren dualen Karriereweg als forschende Ärztin und Dr. Alexandra Moosmann, langjährige Referentin für DTKK Presse- und Öffentlichkeitsarbeit, ihren beruflichen Werdegang als Wissenschaftlerin in der Wissenschaftskommunikation vor.

Um die Sichtbarkeit der DTKK Nachwuchsforschenden zu erhöhen, gibt es seit 2020 eine **Profi datenbank** auf der DTKK Website mit Kurzbeschreibungen der Forschungsinteressen und Aktivitäten von DTKK Fellows, die damit ihre eigene Präsenz sowie Vernetzung fördern können. Zwischenzeitlich sind hier 43 Nachwuchsforscherprofile vorzufinden.

Reise- und Rotationsstipendien ermöglichen den Fellows eine Teilnahme an wissenschaftlichen Konferenzen oder bis zu 3-monatige Forschungsaufenthalte in einem gastgebenden Labor. Im Jahresverlauf wurden 6 Reisestipendien bewilligt, Gastaufenthalte in nationalen und internationalen Partnerinstitutionen waren jedoch pandemiebedingt erschwert.

Beispiele weiterer (zumeist virtueller) Veranstaltungen und Weiterbildungsangebote im Jahr 2021:

- DTKK Standort-Retreats
- Young Investigator's Club in Dresden
- Munich Cancer Retreat, DTKK Munich Cancer Colloquiums, Munich OncoTrack und DTKK Academic Career Seminar
- Essen Translational Oncology Symposium (ETOS)
- DTKK Freiburg Seminar Series
- Heidelberg Grand Rounds und Initiativen des DKFZ Postdoc-Programms und des Postdoc-Networks
- Career Days am DKFZ zu den Themen „Publishing“, „Entrepreneurship“ und „Research & Development“

Ziele 2022

- Fortführung der virtuellen DTKK Seminarreihe über Methoden aus der präklinischen Forschung mit klinischem Bezug.
- Ausbau DZG-übergreifender Weiterbildungsmaßnahmen im Bereich translationale Forschung.
- Förderung des Austauschs zwischen den Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftlern, sowohl zwischen den DTKK Partnerstandorten als auch zwischen den verschiedenen DZG.
- Unterstützung der Teilnahme an (inter) nationalen wissenschaftlichen Veranstaltungen und Forschungsaufhalten durch DTKK Stipendien.
- Durchführung einer standortübergreifenden DTKK Young Academics Conference.



Nationale und internationale Kooperationen und Vernetzung im DKTK

Das DKTK schafft ein einzigartiges Umfeld für die Arbeit von insgesamt mehr als 1.000 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern innerhalb der vom DKFZ gemeinsam mit führenden deutschen Universitätsstandorten eingerichteten 8 Translationszentren. Das Ziel ist es, neue Ergebnisse aus der Grundlagenforschung durch einen translationalen Forschungsansatz schnell und effektiv für klinische Studien zur Verfügung zu stellen und durch reverse Translation neue wissenschaftliche Erkenntnisse aus Studiendaten und -material zu gewinnen. Ein wichtiges Merkmal der Forschung im DKTK ist die gemeinsame Bearbeitung von interdisziplinären Forschungsprojekten unter Zuhilfenahme unterschiedlicher Expertisen an den Partnerstandorten. Eine nachhaltige Nutzung von Synergien gelingt besonders dort, wo wissenschaftliche Kooperationen durch effektive Kommunikationsprozesse und gemeinsame Strukturen unterstützt werden. Die wissenschaftliche Begleitung und organisatorische Unterstützung der Forschenden stellt daher eine wesentliche Aufgabe der zentralen Koordinierungsstelle am DKFZ in Heidelberg dar und trägt damit zur erfolgreichen Entwicklung des DKTK bei.

Vernetzung – der Schlüssel zum Erfolg

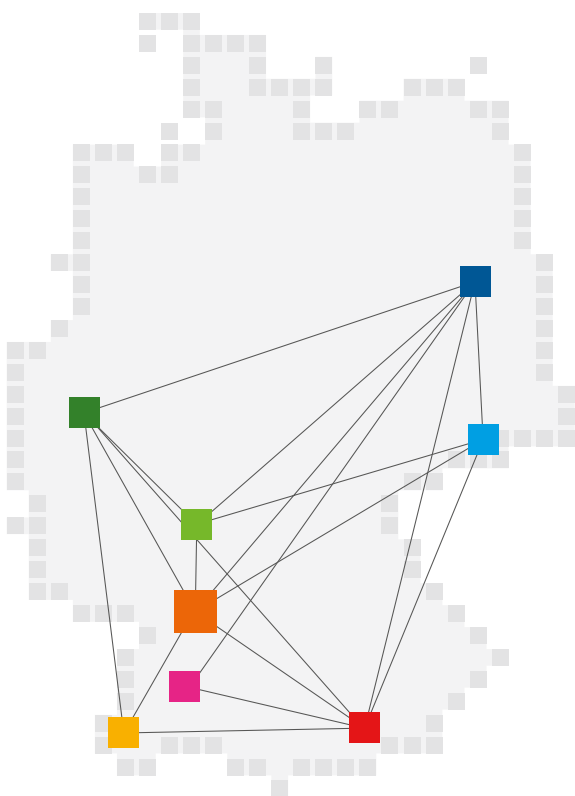
Die Zusammenarbeit von Forschenden an verschiedenen Standorten des Konsortiums zu initiieren und zu erleichtern ist eines der Ziele des DKTK. Dazu werden verschiedene Instrumente eingesetzt. Neben regelmäßig stattfindenden Retreats an den Standorten, die die Vernetzung der Beteiligten am jeweiligen Translationszentrum, aber auch mit Partnern anderer DKTK Standorte zum Ziel haben, dient ein jährliches Netzwerktreffen auf DKTK Ebene zum gezielten Austausch zwischen Forschenden aller beteiligten Standorte. Im Jahr 2021 wurde durch die gemeinsame Vorbereitung auf die interne Evaluation kein separater Retreat organisiert, denn ein Großteil der Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler an den Standorten war aktiv in den Austausch zur Aufbereitung und Darstellung der Forschungsleistungen involviert. Die interne Evaluation fand am 25. und 26. Oktober 2021 als hybride Veranstaltung statt und hatte die vergangene 2. Förderperiode (2016 bis 2020) und die Strategie für die 3. Förderperiode (ab 2021) zum Inhalt. Einem internationalen Gutachtergremium stellten die Forschenden zusammen mit den Mitgliedern des Lenkungs Ausschusses die Entwicklungen und Erfolge des DKTK in der strategischen Ausrichtung der Forschungsprogramme, der technologischen Plattformen und der Aus- und Weiterbildung von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern sowie von forschenden Ärztinnen und Ärzten vor.

Am 25. und 26. Oktober 2021 fand die interne Evaluation des DKTK als Hybridveranstaltung statt. Unter den Teilnehmenden vor Ort am DKFZ in Heidelberg waren unter anderem Mitglieder des Gutachtergremiums und des Lenkungs Ausschusses. (© DKTK)

Die Gutachterinnen und Gutachter bescheinigten dem DKTK im Ergebnisbericht Ende Dezember 2021 eine herausragende Entwicklung auf allen Ebenen und würdigten insbesondere den hohen Grad der erfolgreichen wissenschaftlichen Zusammenarbeit im DKTK, der seit der Gründung erreicht wurde.

Eines der Erfolgsinstrumente zur gezielten Förderung der standortübergreifenden Zusammenarbeit innerhalb des DKTK ist das DKTK Joint Funding-Programm. Über kompetitive Ausschreibungen werden hier innovative DKTK weite Forschungsvorhaben und frühe klinische Studien identifiziert und gefördert. Zudem können sich externe Partner mit ergänzenden Beiträgen zur Unterstützung der Projekte beteiligen.

Im Jahr 2021 wurde eine Ausschreibung der UPGRADE-Förderlinie durchgeführt. Hierbei unterstützt das DKTK bestehende Forscher-initiierte klinische Studien mit einer limitierten „Add-on“-Finanzierung für ein kollaboratives komplementäres Forschungsmodul. Durch das Auswahlverfahren konnten vier Projekte gefördert werden, zwei weitere wurden bewilligt, mussten jedoch vor Projektstart zunächst noch weitere Auflagen erfüllen.



Die Grafik zeigt die Vernetzung zwischen den acht DKTK Standorten, hier beispielhaft die Interaktionen im Rahmen der DKTK Joint Funding-Projekte und der Strategische Initiative im Jahr 2020. (© DKTK)

Zusammenarbeit und Ausbau der DKTK Forschungsstrukturen mit externen Partnern

Vorwiegend für die Nutzung durch DKTK Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, aber auch für externe Kooperationspartner, wurden vom Konsortium gemeinsam nutzbare Forschungsinfrastrukturen und Plattformen etabliert. Diese stehen in besonderem Maße für die Bearbeitung kooperativer Projekte zur Verfügung.

Die CCP des DKTK wurde als Datendrehscheibe für die vernetzte Forschung konzipiert, denn für den Fortschritt der personalisierten Medizin sind Biobanken und klinische sowie experimentelle Daten von Patientinnen und Patienten unerlässliche Quellen. Durch den systematischen Vergleich von Biomaterial (z. B. Gewebe oder Blut) können Forschende jene molekularen Faktoren entdecken, die spezifisch für bestimmte Krebserkrankungen sind. Mit Hilfe des gesammelten Biomaterials können Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler außerdem Biomarker identifizieren, anhand deren sie den klinischen Verlauf einer Krebserkrankung sowie die Wirksamkeit und Verträglichkeit für bestimmte Therapien vorhersagen können. Somit können potentiell wirksamere und besser verträgliche Therapien durchgeführt werden. Durch die Einrichtung der CCP soll das standortübergreifende Teilen von für die Forschung wichtigen Daten unter Erfüllung höchster Qualitäts- und Datenschutzansprüche gewährleistet werden.

Um die Entwicklung und Umsetzung versorgungsrelevanter, innovativer Forschungsprojekte zu unterstützen, die mithilfe von Daten aus der onkologischen Routineversorgung durchgeführt werden können, hat die CCP 2021 eine interdisziplinäre und standortübergreifende Arbeitsgruppe, die DKTK Clinical Data Science Group ins Leben gerufen. Sie dient unter anderem als Forum für die Vernetzung von Forschenden aus unterschiedlichen wissenschaftlichen und medizinischen Disziplinen. Denn nur durch eine kontinuierliche interdisziplinäre Zusammenarbeit von Forschenden aus der Medizin, Biologie, Informatik, Statistik und Datenwissenschaft kann der innovative Mehrwert einer datengetriebenen Krebsforschung voll ausgeschöpft werden. Die DKTK Clinical Data Science Group bildet die Basis für einen niedrigschwelligen, dauerhaften Austausch.

Sehr dynamisch schreitet auch die Weiterentwicklung der 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 Forschungsverbänden 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 MASTER(Molecularly Aided Stratification for Tumor Eradication Research)- und das INFORM(INdividualized Therapy FOR Relapsed Malignancies in Childhood)-Programm zählen auf dem Gebiet der personalisierten Krebsforschung zu den Kernaktivitäten des DKTK. Hier ist ein Arzt zu sehen, welcher eine INFORM-Patientin am Hopp-Kinder-tumorzentrum Heidelberg (KiTZ) untersucht. (© Andreas Arnold / BILD / „Ein Herz für Kinder“)

Das DKTK versteht sich seit seiner Gründung als Treiber auf dem Gebiet der personalisierten Krebsforschung. Kernaktivitäten sind dabei das MASTER- und das INFORM-Programm, 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 Tumorboards(MTB), die, zusammengesetzt aus hochqualifizierten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern sowie Ärztinnen 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. Im Herbst 2021 fand zum zweiten Mal der vom Heidelberger MASTER-Team organisierte HARPOON-Workshop zur Harmonisierung molekularer Tumorboards statt. Mehr als 120 Ärztinnen und Ärzte, Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus mehr als 20 Krebszentren aus Deutschland, der Schweiz und Österreich – darunter alle DKTK Partnerstandorte und die deutschen Comprehensive Cancer Centers – kamen hierzu online zusammen, um Ideen und Strategien zur klinischen Bewertung komplexer molekularer Profile auszutauschen, um über aktuelle Möglichkeiten der Therapieumsetzung zu diskutieren sowie um die Nutzung komplexer Datenstrukturen zur Unterstützung präzisionsonkologischer Workflows zu eruieren.

Zusammenarbeit mit Pharmaindustrie

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 des DKTK entwickelten bispezifischen Antikörper zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) konzentriert. Im Jahr 2021 wurde der nächste wichtige Meilenstein erreicht: Die amerikanische Genehmigungsbehörde hat dem Antrag (Investigational New Drug, IND) zugestimmt, sodass mit einer Phase I-Studie mit AML-Patientinnen und -Patienten begonnen werden kann.

Mit dem Helmholtz-Validierungsfonds (HVF) unterstützt die Helmholtz-Gemeinschaft in ihren Zentren seit 2011 Vorhaben, die die Lücke zwischen Forschungsergebnissen und deren marktfähigen Anwendungen angehen. Das DKFZ hat dieses Verfahren auch für Anträge aus den DKTK Standorten geöffnet. Im Jahr 2021 war wieder ein Antrag von DKTK Wissenschaftlern in dem hochkompetitiven Verfahren erfolgreich. Prof. Helmut Salih und Prof. Gundram Jung vom DKTK Standort Tübingen erhalten für „REINFORCE“ zwei Mio. Euro. Ziel ihres Projekts ist die Entwicklung eines neuen, optimierten Kostimulators für die immunterapeutische Behandlung solider Tumoren. Die Förderung soll die GMP-Produktion, präklinische Analysen inkl. Studien zum Erhalt der regulatorischen Zustimmung sowie die Konzeption der ersten klinischen Prüfung ermöglichen. Prof. Salih ist somit nun bereits zum vierten Mal beim HVF erfolgreich.

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 molekulargenetischen Analyse von pädiatrischen Tumoren nehmen inzwischen 12 Länder teil.

Zusammenarbeit mit Zulassungsbehörden

Das Paul-Ehrlich-Institut, Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, ist in Deutschland einer der entscheidenden Akteure der regulatorischen Überwachung und gesetzeskonformen Durchführung klinischer Studien. Daher hat das DKTK die Partnerschaft mit dem PEI im Rahmen des bestehenden gemeinsamen Forschungsprogramms „Regulatorische Analyse und Optimierung der Translation von Entwicklungskandidaten im DKTK“ im Jahr 2021 vertraglich fortgesetzt. Forscherinnen und Forscher, Klinikerinnen und Kliniker des DKTK unterstützt das PEI bereits in der Planungsphase mit regulatorischer Expertise bei der Überführung von Forschungsergebnissen in die klinische Prüfung am Menschen. Hierfür stehen den Interessenten neben persönlichen Beratungsgesprächen zu produktspezifischen Fragestellungen auch Kick-off-Meetings zur Beantwortung allgemeiner Fragen zur Verfügung.

Vernetzung und Kooperationen mit wesentlichen Entscheidungsträgern der Krebsforschung und der klinischen Versorgung

Das DKTK hat sich zu einem aktiven Treiber und Kristallisationspunkt in Zusammenhang mit der weiteren Entwicklung der Krebsforschung und Krebsversorgung in Deutschland entwickelt. Ein Beispiel ist die vom BMBF gemeinsam mit dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2019 verkündete Nationale Dekade gegen Krebs, an der sich DKFZ/NCT/DKTK und viele weitere Partner aktiv beteiligen und 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. Dabei engagieren sich DKTK Vertreterinnen und Vertreter in zahlreichen Arbeitsgruppen. So ist der Wissenschaftliche DKFZ Vorstand und Sprecher des DKTK, Prof. Michael Baumann, Kovorsitzender des Strategiekreises und engagiert sich mit weiteren renommierten DKTK Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern in verschiedensten Arbeitsgruppen und Forschungsinitiativen sowie dem Strategiekreis der Nationalen Dekade gegen Krebs. Im Rahmen der Nationalen Dekade gegen Krebs konnte im Jahr 2021 der Förderstart des interdisziplinären Forschungsnetzwerks SATURN³ stattfinden, welches durch DKTK Wissenschaftler koordiniert wird. Das Vorhaben soll bei Bauchspeicheldrüsenkrebs, Brustkrebs und Darmkrebs die molekularen Ursachen entschlüsseln, die zur Entstehung von Therapieresistenzen führen. Ziel ist es, neue Wege zu finden, um Resistenzen vorzubeugen und diese möglichst durch effizientere Behandlungen zu überwinden.

Darüber hinaus sind DKTK Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler auch in die weitere Gestaltung der Ende 2019 ausgeschriebenen Erweiterung der NCTs auf insgesamt sechs Standorte involviert, ebenso wie in die (zusammen von DKFZ und der Deutschen Krebshilfe betriebene) Gründung des Nationalen Krebspräventionszentrums in Heidelberg.

Zusammenarbeit mit den Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung

Wesentliches Ziel des Gesundheitsforschungsprogramms der Bundesregierung ist es, die Volkskrankheiten wirksamer bekämpfen zu können. Mit den Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung haben das BMBF und die Bundesländer dafür schlagkräftige Strukturen aufgebaut, um diese Erkrankungen besser zu erkennen, zu behandeln und ihnen vorzubeugen.

Die DZG sind langfristig angelegte Partnerschaften von außeruniversitären 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 Generierung neuen Wissens und zur Verbes-

serung 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 seine 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.

KREBSFORSCHUNG GEMEINSAM MIT BETROFFENEN

DAS JAHR DER PATIENTENBETEILIGUNG IN DER NATIONALEN DEKADE GEGEN KREBS

- ✦ PATIENTENVERTRETER IM STRATEGIEKREIS & MITARBEIT IN DEN ARBEITSGRUPPEN
- ✦ MEHR ALS 3.000 TEILNEHMENDE BEIM ONLINE-DIALOG
- ✦ ZAHLREICHE PATIENTENVERTRETUNGEN IM KREIS DER UNTERSTÜTZER

Patientenbeteiligung auf EU-Ebene

PRINZIPIEN
FÜR EINE ERFOLGREICHE
PATIENTENBETEILIGUNG IN
DER KREBSFORSCHUNG

>130

TEILNEHMENDE
AUS 16 LÄNDERN
IM PRINCIPLES-
PROZESS

Deklaration zur Stärkung
europäischer Krebsforschung

Transfer – Forschung und Versorgung unter einem Dach

4

NEUE STANDORT-
KANDIDATEN

Patientenbeiräte an allen Standorten

ALLIANZ

DES STRATEGIEKREISES
FÜR PATIENTENBETEILIGUNG
IN DER KREBSFORSCHUNG.
MEHR ALS 70 EINRICHTUNGEN
BETEILIGEN SICH.

Forschung fördern

Förderung
präventiv-
orientierter
Studien

4 neue
NET-
Standorte

Tumorzentro-
genetische, molekulare
Tumordiagnostik,
Therapie-
resistenz

Prävention
Darmkrebs
bei
längeren

Neue Ansätze
für Daten-
analysen und
Datenreihen
in der Krebs-
forschung

2019

2020

2021

Patienteneinbindung bei Begutachtungen von
BMBF-Fördermaßnahmen ist Standard.

(© BMBF / Nationale Dekade gegen Krebs)

Die sechs DZG arbeiten von Beginn an eng zusammen, um Erfahrungen auszutauschen und Synergien zu nutzen. In den regelmäßigen DZG-Treffen steht die strategische Weiterentwicklung und Zusammenarbeit der DZG im Fokus. Im Jahr 2021 traf sich das DZG-Board mit Vertreterinnen und Vertretern aller DZG-Vorstände und -Geschäftsführungen quartalsweise, im Juni und Dezember traf sich zusätzlich das DZG-Forum inklusive Teilnehmender aus dem BMBF.

In den vergangenen Jahren wurde die DZG-übergreifende Zusammenarbeit weiter ausgebaut und u. a. Arbeitsgruppen für Biobanking, Künstliche Intelligenz, Datenmanagement, Nachwuchsförderung, Öffentlichkeitsarbeit, Prävention, Globale Gesundheit und Regulatorische Aspekte klinischer Studien (Akteursfähigkeit) aufgebaut.



(AdobeStock / Robert Kneschke)

Im Rahmen der Nachwuchsförderung wurde auf DGZ-Ebene die Seminarreihe „Lunchtime Career Talks“ fortgeführt, in der Referierende der DZGs und darüber hinaus Einblicke in verschiedene Karrierewege in der Wissenschaft und assoziierten Berufsfeldern aufzeigen. Im Jahr 2021 konnten sich Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftler an insgesamt sechs Terminen über vielfältige Themen informieren.

Von Februar bis März 2021 wurde der 5. DZG-Workshop „Translating Science into Clinical Practice“ durchgeführt, bei dem es u. a. um die Hürden der Translation von Forschungsergebnissen in die klinische Praxis sowie um die Sicherung geistigen Eigentums und die Kommerzialisierung von wissenschaftlichen Entdeckungen ging. Ebenso online veranstaltet wurde am 21. Oktober 2021 der DZG-Workshop „Epigenetic Techniques“, bei dem DKTK Professor Marc Timmers Einblicke in die medizinische Epigenetik gab.

Mit dem gemeinsam konzipierten Gesundheitsforschungsmagazin „SYNERGIE – Forschen für Gesundheit“ möchten die DZGs ihre translationale Forschung durch konkrete Beispiele begreifbar und die Leistungen der Zentren in den verschiedenen Forschungsfeldern noch sichtbarer machen. Das im Jahr 2019 erstmals publizierte Magazin erschien im Jahr 2021 mit zwei weiteren Ausgaben zu den Themen „Genom“ und „Präzisionsmedizin“. Im Oktober 2021 erhielt das Magazin „SYNERGIE“ eine Auszeichnung in Form des Preises „Berliner Type“ in Silber. Der Wettbewerb Berliner Type zeichnet die besten Printprodukte aus Deutschland, Österreich und der Schweiz aus. Mit dem Preis würdigte die Jury die ausdrucksstarke Gestaltung des Magazins „SYNERGIE“, welche mit intensiver Farbigkeit, mit Präzision und Lebendigkeit die Vielfalt und Tiefe der Forschungsthemen zeigt, mit denen sich die DZG für die Bekämpfung der großen Volkskrankheiten Krebs, Diabetes, Herz-Kreislauf-, Infektions-, Lungen- und neurodegenerative Erkrankungen einsetzen.



Im DZG-Magazin „SYNERGIE – Forschen für Gesundheit“ erschien zum Heftthema „Genom“ ein Beitrag zur Vorstellung des erfolgreichen länderübergreifenden Genomsequenzierungsprogramms INFORM für Kinder und Jugendliche mit Krebs. (© wirDesign, DZG)

Das DKTK in der Öffentlichkeit

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler setzen sich täglich mit Themen aus der Krebsforschung auseinander. Doch auch die breite Öffentlichkeit hat viele Fragen zum Thema Krebs: Welche innovativen Behandlungsansätze gibt es? Wo wird in Deutschland geforscht? Wieso ist es so wichtig, dass Forschende im Labor und Ärztinnen und Ärzte in der Klinik Hand in Hand arbeiten? Darüber informiert das DKTK mit seiner Öffentlichkeitsarbeit.

Das DKTK in der Öffentlichkeit

Über die Website, soziale Medien, durch Pressemeldungen, Artikel in Magazinen für Fachpublikum oder die breite Öffentlichkeit, verschiedene Newsletter und Veranstaltungen möchte die Presse- und Koordinierungsstelle des DKTK sowohl ihre Fachcommunity als auch die interessierte Öffentlichkeit regelmäßig über Forschungsprojekte und klinische Studien, aktuelle Erkenntnisse sowie Auszeichnungen, Förderungen und Events informieren. Dafür standen die DKTK Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler auch 2021 mit ihrer Expertise zur Verfügung.



In einer DKTK Online-Seminarserie präsentierte Pia Hönscheid, Leiterin der MALDI Imaging Unit am NCT Dresden, Hintergründe zur Methode und deren Anwendungsspektrum in der Krebsforschung. (© Pia Hönscheid/Institute of Pathology Dresden, MALDI Imaging Unit NCT Dresden)

Der jährliche Überblick

Um allen Interessierten die Arbeit des DKTK und Themen der translationalen Krebsforschung übersichtlich darzustellen, erscheint jedes Jahr der DKTK Jahresbericht im schlanken Broschüren-Format. Beispielhaft ausgewählte Erfolge und Highlights sind hier genauso enthalten wie ein Überblick der Entwicklungen und Ziele der verschiedenen Forschungsprogram-

me, weitere Zahlen und Fakten des jeweiligen Berichtsjahres und die Profile der acht DKTK Partnerstandorte. Außer als Druckversion ist der Bericht auch zum Download als PDF-Datei auf der Website des DKTK zu finden.

Wissenschaftlicher Austausch

Im Jahr 2021 fanden aufgrund der Corona-Pandemie noch immer viele nationale und internationale Fachtagungen und Konferenzen als Hybridveranstaltungen oder komplett virtuell statt. Forschende des DKTK nahmen an lokalen Veranstaltungen der DKTK Partnerstandorte, wie dem „3. Rhein-Main Cancer Retreat“, dem „Essen Translational Oncology Symposium“ (ETOS) 2021, dem „8th Munich Cancer Retreat“ oder dem „3rd Joint DZG Symposium“ in Dresden, teil. Darüber hinaus auch an übergreifenden wissenschaftlichen Symposien und Konferenzen, beispielsweise dem 2. Deutschen Krebsforschungskongress und der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) in Deutschland, oder internationalen Konferenzen, wie dem ASCO Annual Meeting 2021.

Das soziale Netzwerk Twitter bietet der DKTK Wissenschaftsgemeinschaft eine zusätzliche Möglichkeit, Forschungsergebnisse rasch 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.



Standort-Retreats fanden 2021 in virtuellen oder hybriden Formaten statt, wie beispielsweise der „8th Munich Cancer Retreat“. (© Felix Schwinghammer, DKTK München)



Cover des DKTK Jahresberichts 2020 (© DKTK)

Krebs und andere Volkskrankheiten

Die sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung arbeiten in vielen verschiedenen Bereichen zusammen – auch in der Öffentlichkeitsarbeit. Hier gaben sie spannende Einblicke in die translationale Forschung von Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Lungenkrankheiten, neurodegenerativen Erkrankungen, Infektionskrankheiten und Diabetes. Unter dem Motto „Forschen für Gesundheit“ erscheint zweimal im Jahr das gemeinsame Magazin „SYNERGIE“.

Jede Ausgabe widmet sich einem bestimmten Themenschwerpunkt: Im Frühjahr 2021 lautete dieser „Das Spiel des Lebens – Genom“. Denn gerade im Genom des Menschen finden Forschende viele Ansatzpunkte, um Erkrankungen besser zu verstehen, ihnen vorzubeugen und sie zu behandeln. Im DKTK Beitrag wird das INFORM-Programm vorgestellt, welches dabei hilft, Kindern mit Krebserkrankungen eine bessere Therapie zu ermöglichen. Die Herbstausgabe widmete sich dem Thema „Individuell und zielsicher – Präzisionsmedizin“. Die Präzisionsmedizin verfolgt das Ziel, für jede Patientin und jeden Patienten eine jeweils passende individuelle Therapie zu finden. Um das zu ermöglichen, wird im DKTK beispielsweise mit Hilfe bioinformatischer Methoden systematisch nach Veränderungen und spezifischen Merkmalen von Tumorzellen gesucht.

Mit dem Relaunch der Website des DZG-Magazins „SYNERGIE“ (www.dzg-magazin.de) erweiterten die DZG 2021 ihr digitales Angebot. Dort können nun alle Ausgaben bequem in einem E-Reader gelesen werden. 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.



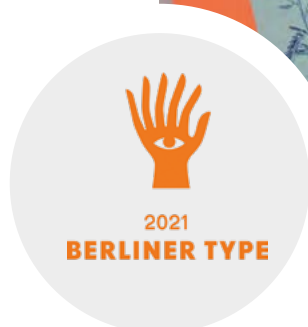
Covermotiv des DZG-Magazins SYNERGIE, Ausgabe 2021-2, zum Thema Präzisionsmedizin (© DZG)

Erstmals ausgezeichnet

Das DZG-Magazin „SYNERGIE“ ist 2021 mit dem Preis Berliner Type in Silber im Bereich „B2C – Magazine/Zeitschriften“ ausgezeichnet worden. Dieser Wettbewerb zeichnet die besten Printprodukte aus Deutschland, Österreich und der Schweiz aus. Mit dem Preis würdigte die Jury die ausdrucksstarke Gestaltung des Magazins, welche mit intensiver Farbigkeit, mit Präzision und Lebendigkeit die Vielfalt und Tiefe der Forschungsthemen zeigt, mit denen sich die DZG für die Bekämpfung der großen Volkskrankheiten einsetzen.



Das DZG-Magazin „SYNERGIE“ wurde 2021 mit dem Preis Berliner Type ausgezeichnet. (© DZG)

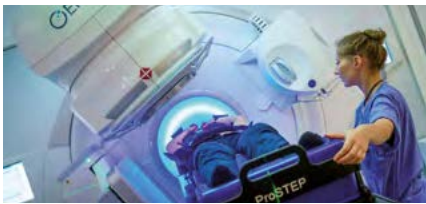


DKTK Höhepunkte des Jahres 2021

JANUAR

Kombinierte Bildgebung für verbesserte Strahlentherapie bei aggressiven Hirntumoren

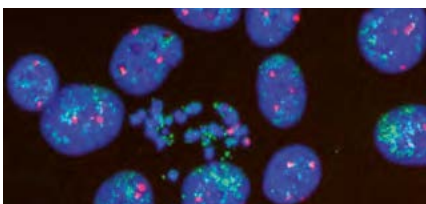
Glioblastome sind besonders aggressive, schnell wachsende Hirntumore. Auch bei operativer Entfernung und anschließender Strahlen- und Chemotherapie kehren sie oft zurück. Forschende aus Dresden und Heidelberg konnten nun erstmals in einer klinischen Studie zeigen, dass sich der individuelle Verlauf der Erkrankung mit einer speziellen Kombinationsdiagnostik aus Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Magnetresonanztomographie (MRT) deutlich besser als bisher vorhersagen lässt. Darüber hinaus lieferten die PET-Bilder Informationen für eine noch präzisere Bestrahlungsplanung.



Kombinierte PET-MRT-Bildgebung in der Strahlentherapie (© André Wirsig / NCT, UCC)

Der Herr der Ringe

Für die Erforschung ringförmiger DNA und deren Bedeutung bei der Entstehung kindlicher Neuroblastome ist PD Dr. Anton Henssen vom Experimental and Clinical Research Center (ECRC), Berlin, mit dem Preis der Kind-Philipp-Stiftung für pädiatrisch-onkologische Forschung ausgezeichnet worden. Entscheidend dafür war seine Publikation im Fachblatt „Nature Genetics“.



(© AG Henssen / ECRC)

Bundespräsident beruft Prof. Wolfgang Wick in den Wissenschaftsrat

Prof. Wolfgang Wick, Ärztlicher Direktor der Neurologischen Klinik am Universitätsklinikum Heidelberg (UKHD), Arbeitsgruppenleiter am DKFZ und Sprecher des Translationszentrums Heidelberg am DKTK, ist neues Mitglied im Wissenschaftsrat. Er wurde von Bundespräsident Frank-Walter Steinmeier auf Vorschlag der Allianz der großen deutschen Wissenschaftsorganisationen vom 1. Februar 2021 an für drei Jahre in das wichtigste wissenschaftspolitische Beratungsgremium für die Bundesregierung und die Länderregierungen in Deutschland berufen.



Prof. Wolfgang Wick (© Universitätsklinikum Heidelberg)

FEBRUAR

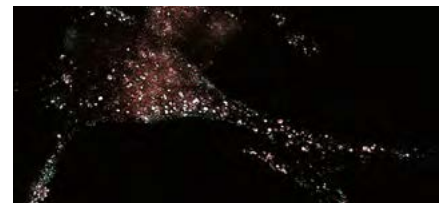
Deutscher Krebspreis an vier Spitzenforscher verliehen

Für ihre herausragende Arbeit in der Krebsmedizin und -forschung wurden Prof. Markus Wolfgang Büchler (Chirurgische Universitätsklinik Heidelberg, DKTK Heidelberg), Prof. Nikolas von Bubnoff (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein) und Prof. Robert Zeiser (Universitätsklinikum Freiburg, DKTK Freiburg), sowie Prof. Andrea Ablasser (École Polytechnique Fédérale de Lausanne) mit dem Deutschen Krebspreis 2021 geehrt. Der Preis, verliehen von der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Krebsstiftung, zählt zu den höchsten Auszeichnungen in der Onkologie.

PSMA-bindende Wirkstoffe: vielseitig einsetzbar gegen Prostatakrebs

PSMA-bindende Wirkstoffe docken spezifisch an Prostatakrebszellen an. Gekoppelt an diagnostische oder therapeutische Radionuklide können sie die Diag-

nostik und die Behandlung von Prostatakrebs verbessern. Forschende vom DKTK Partnerstandort Freiburg untersuchten zusammen mit Forschenden vom Max-Planck-Institut für medizinische Forschung nun erstmals mithilfe der STED-Mikroskopie, wie diese Wirkstoffe von der Zelle aufgenommen und intrazellulär verteilt werden. Darüber hinaus zeigte ein erster klinischer Einsatz, dass hybride PSMA-bindende Wirkstoffe, die sowohl ein diagnostisches Radionuklid als auch einen Fluoreszenzfarbstoff beinhalten, geeignet sind, Prostatakrebs sowohl vor als auch während der Operation sichtbar zu machen.



Mit der STED-Mikroskopie kann die Verteilung und Anreicherung von PSMA-bindenden Wirkstoffen (rot) in Prostatakrebszellen untersucht werden. Im Vergleich dazu: die Verteilung von PSMA (cyan). (© Ann-Christin Eder / DKTK, Jessica Matthias / MPI)

MÄRZ

Neue Impulse für die Forschung zur psychischen Gesundheit und zur Kinder- und Jugendgesundheit

Nach einem mehrstufigen Bewerbungsverfahren ist die Auswahl der Standorte der zwei neuen Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung für Psychische Gesundheit sowie für Kinder- und Jugendgesundheit nun abgeschlossen. Auf Grundlage der Empfehlungen zweier internationaler Expertengremien hat das BMBF je Zentrum jeweils die Standorte ausgewählt. Für das Deutsche Zentrum für Psychische Gesundheit sind das Berlin, Bochum, Jena, Mannheim, München und Tübingen und für das Deutsche Zentrum für Kinder- und Jugendgesundheit Berlin, Göttingen, Greifswald, Hamburg, Leipzig/Dresden, München und Ulm.



(© Hans-Joachim Rickel / BMBF)



Eröffnung des 3rd Joint Dresden DZG-Symposium - über 100 Teilnehmende wurden von den drei Sprechern der Dresdner DZGs begrüßt. (© DZG)

APRIL

3rd Joint DZG Symposium in Dresden

Diabetes, Krebs und Demenz: So unterschiedlich diese Krankheiten auch erscheinen mögen, es gibt oft Querverbindungen, die für die Entwicklung von Therapieansätzen und Untersuchungsmethoden relevant sind. In Dresden sind die drei ansässigen DZGs – neben DKTK das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) und das Paul-Langerhans-Institut Dresden (PLID) des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung (DZD) – bereits seit mehreren Jahren eng miteinander vernetzt. Ein jährlicher Höhepunkt ist das Joint Dresden DZG-Symposium, das am 13. April 2021 bereits zum dritten Mal als Austauschforum für junge und etablierte Forschende stattfand und in diesem Jahr vom DKTK ausgerichtet wurde.

Multidimensionaler Blick auf das Coronavirus

Was genau geschieht, wenn das Coronavirus SARS-CoV-2 eine Zelle infiziert? Im Fachmagazin „Nature“ zeichnet ein Team der Technischen Universität München (TUM) und des Max-Planck-Instituts für Biochemie ein besonders genaues Bild. Erstmals wurde die Interaktion zwischen Virus und Zelle auf fünf Ebenen parallel dokumentiert. Dieses Wissen hilft, das Virus besser zu verstehen und Ansatzpunkte für neue Medikamente zu finden.



Apparatur für massenspektrometrische Analysen (© Sonja Taut / MPI of Biochemistry)

JUNI

Untersuchung der Immunität gegen SARS-CoV-2 in Krebspatienten

An Krebs erkrankte Patientinnen und Patienten haben bei einer Infektion mit dem Coronavirus ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Krankheitsverlauf. Eine neue Studie der Klinischen Kooperationsseinheit (KKE) Translationale Immunologie und der Abteilung für Immunologie am Universitätsklinikum Tübingen sowie des Robert Bosch Centrums für Tumorerkrankungen (RBCT) in Stuttgart zeigt nun, dass eine eingeschränkte Immunantwort, bedingt durch die Krebserkrankung selbst oder die Krebstherapie, die Ursache hierfür sein kann. Mithilfe der neuen Erkenntnisse hat das Forschungsteam einen Impfstoff entwickelt, der eine gezielte T-Zell-Antwort gegen das Coronavirus induzieren soll.

MASTER-Studie: Molekulare Analyse unterstützt Therapieentscheidung bei seltenen Krebserkrankungen

Forschende am DKTK, am DKFZ und am NCT in Heidelberg und Dresden konnten erstmals belegen, dass Betroffene mit seltenen Tumorerkrankungen von einer umfassenden molekularen Analyse profitieren. Die Forschenden untersuchten die molekularen Profile und klinischen Daten von insgesamt 1310 Patientinnen und Patienten, von denen 75,5 Prozent an seltenen Krebsarten litten. Auf Basis von mehreren Hundert Biomarkern gab ein Ärzteteam in 88 Prozent der 1310 Fälle evidenzbasierte Behandlungsempfehlungen ab, die teilweise neue, exper-

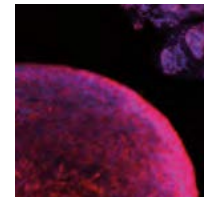


(© Philip Benjamin / NCT Heidelberg)

imentelle Therapiemethoden beinhalten. Bei rund einem Drittel der Patientinnen und Patienten wurden die Empfehlungen umgesetzt, was sich in einer signifikant verbesserten Überlebensrate im Vergleich zu Standardtherapien niederschlug.

Blutstammzellen machen Hirntumoren aggressiver

In Glioblastomen, der aggressivsten Form von Hirntumoren im Erwachsenenalter, entdeckten Forschende vom DKTK Partnerstandort Essen/Düsseldorf erstmals Stammzellen des blutbildenden Systems. Diese Blutstammzellen fördern die Teilung der Krebszellen und unterdrücken gleichzeitig die Immunabwehr gegen den Tumor. Die überraschende Entdeckung könnte neue Möglichkeiten erschließen, um wirksamere Immuntherapien gegen die bösartigen Hirntumoren zu entwickeln.



Collage fluoreszenzmarkierter Tumor-Organoiden, die aus Patientenzellen als „Mini-Hirntumor“ für die Forschung gezüchtet werden. (© K. Stratmann, C. Dobersalske / Scheffler Labor)

JULI

Mechthild Krause zur künftigen DEGRO-Präsidentin gewählt

Die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) hat DKTK Professorin Mechthild Krause, Direktorin des Instituts für Radioonkologie – OncoRay, Mitglied im geschäftsführenden Direktorium des vom Helmholtz-Zentrum Dresden – Rossendorf (HZDR) mitgetragenen Nationalen Zentrums für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC) und Standortsprecherin DKTK Dresden, auf ihrer Jahrestagung zur künftigen Präsidentin gewählt. Im Jahr 2023 wird Frau Krause das Amt übernehmen.



Prof. Mechthild Krause (© André Wirsig / HZDR)

Warum identische Mutationen unterschiedliche Krebsarten auslösen

Dieser Fragestellung ist ein Forscherteam vom DKTK, von der TUM und der Universitätsmedizin Göttingen nachgegangen. Es konnte nachweisen, dass Zellen, die aus verschiedenen Organen stammen, unterschiedlich empfänglich für aktivierende Mutationen in krebstreibenden Genen sind: Die gleiche Mutation in Vorläuferzellen der Bauchspeicheldrüse führt zu grundlegend anderen Ergebnissen als in solchen des Gallengangs. Das Team entdeckte erstmals, dass gewebe spezifische genetische Interaktionen für die unterschiedliche Anfälligkeit von Gallengangs- und Bauchspeicheldrüsen-gewebe für krebstreibende Mutationen verantwortlich sind.

AUGUST

Welchen Nutzen hat die Krebsgenomsequenzierung für krebserkrankte Kinder?

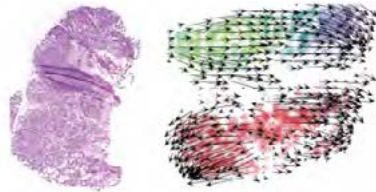
Bei krebserkrankten Kindern mit einem Rückfall können Krebsgenomanalysen helfen, genauere Diagnosen zu stellen, eine passende Therapie zu finden und das Fortschreiten der Krankheit hinauszuzögern. Das zeigen die Ergebnisse der Studie INFORM des Hopp-Kindertumorzentrum Heidelberg (KITZ) in Zusammenarbeit mit dem DKFZ, dem DKTK, dem Universitätsklinikum Heidelberg (UKHD), der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und internationalen Kooperationspartnern. Bei der Studie wurde der Nutzen molekularer Präzisionsonkologie bei Kindern weltweit erstmalig systematisch ermittelt.



Untersuchung einer INFORM-Patientin.
(© Andreas Arnold / BILD / „Ein Herz für Kinder“)

Wie Anpassungen Tumorbehandlungen erschweren können

Ein Tumor besteht aus zahlreichen Zelltypen mit verschiedenen Eigenschaften. Die Unterschiede zwischen einzelnen Krebszellen bestimmen die Entwicklung der Krankheit, aber auch die Wirkung von zielgerichteten Therapien. Einem Forschungsteam der Charité – Universitätsmedizin Berlin und des DKTK ist es nun gelungen, die Lebenswege von Darmkrebszellen nachzuvollziehen. Dabei konnten die Forschenden beobachten, wie die einzelnen Zellen auf eine Therapie reagieren und mitunter nach der Behandlung einen resistenten Zustand annehmen.



Der Gewebeschnitt (links) gibt wichtige Hinweise zur Krebserkrankung. Eine bioinformatische Auswertung von Einzelzellendaten (rechts) zeigt, wie sich Krebszellen aus Organoiden ohne Therapie einheitlich von frühen zu späten Lebensphasen bewegen (Pfeile, grün nach blau), während Krebszellen sich unter Therapie (rot) in verschiedene Richtungen entwickeln. (© Markus Morkel / Charité)

SEPTEMBER

Neuer Ansatz für verbesserte Krebsimmuntherapie entdeckt

Ein vielversprechender Ansatz in der Behandlung von Tumorerkrankungen ist die Krebsimmuntherapie. Sie basiert auf der Erkenntnis, dass das Immunsystem in der Lage ist, Krebszellen zu erkennen und das Tumorwachstum zu kontrollieren. Allerdings können hemmende Einflüsse in der unmittelbaren Umgebung des Tumors dazu führen, dass keine effektive Immunantwort gegen Krebszellen entsteht. Forschende der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik, des Universitären Zentrums für Tumorerkrankungen der Universitätsmedizin Mainz (UCT Mainz) und des DKTK Partnerstandorts Frankfurt/Mainz haben nun herausgefunden, wie sich diese Hindernisse möglicherweise überwinden lassen: durch gesteigerte Expression der

vom Tumorsuppressor p53 abgeleiteten Isoform $\Delta 133p53\alpha$.

Hohes Darmkrebsrisiko von Männern nur teilweise erklärbar

Überall auf der Welt erkranken mehr Männer als Frauen an Darmkrebs. Ein Forscherteam aus dem DKTK Kernzentrum analysierte nun, wie bekannte und vermutete Risiko- und Schutzfaktoren zu dieser deutlich höheren Erkrankungsrate beitragen. Das überraschende Ergebnis: Nur etwa die Hälfte des Risiko-Überschusses lässt sich durch die bekannten Risikofaktoren erklären. Um Darmkrebsvorsorge für Männer in Zukunft zu verbessern, müssen weitere risikofördernde Einflüsse identifiziert und bewertet werden.

Neue Nachwuchsgruppe im Rahmen der Medizininformatik-Initiative

Mit einem Fördervolumen von 1,5 Millionen Euro für 5 Jahre hat die Freiburger DKTK assoziierte Professorin Melanie Böttger im Rahmen der Medizininformatik-Initiative des Bundes die Förderung einer Nachwuchsgruppe mit dem Titel „Entwicklungen von klinisch orientierten Entscheidungsunterstützungen für Hochdurchsatzdaten in der personalisierten Medizin“ – kurz EkoEstMed – eingeworben.



OKTOBER

Deutscher Preis für Krebspräventionsforschung erstmals verliehen

Krebsprävention kann Leben retten und großes Leid verhindern. Um herausragenden Leistungen in der Krebspräventionsforschung Anerkennung zu zollen und ihnen mehr öffentliche Aufmerksamkeit zu verschaffen, hat das DKFZ erstmalig den Deutschen Preis für Krebspräventionsforschung ausgeschrieben. Gestiftet wird die Auszeichnung von der Manfred Lautenschläger-Stiftung. Der zweigeteilte

Preis wurde beim 2. Deutschen Krebsforschungskongress verliehen: Träger des Hauptpreises ist der Epidemiologe Prof. Hermann Brenner vom DKFZ und vom DKTK, der Nachwuchspreis geht an Prof. Jakob Kather vom Universitätsklinikum Aachen. Beide Wissenschaftler werden für ihre Leistungen auf dem Gebiet der Darmkrebs-Früherkennung ausgezeichnet.



Prof. Hermann Brenner
(© Jung/DKFZ)



Jun.-Prof. Jakob Nikolas
Kather (© UK Aachen)

Tumor-Organoiden können helfen, Therapieresistenz von Darmkrebs zu überwinden

Die Entwicklung von Therapieresistenzen verhindert in vielen Fällen, dass fortgeschrittener Darmkrebs langfristig erfolgreich behandelt werden kann. Forschende vom DKTK Partnerstandort an der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) zeigten nun in Laborversuchen, wie patientenindividuelle Minitumoren, sogenannte Tumor-Organoiden, dabei helfen können, die Therapie gezielt an die individuelle Erkrankung anzupassen und so möglicherweise Resistenzen zu überwinden.

NOVEMBER

Neues Projekt für Patientenbeteiligung: die Umfrage-Plattform fragdiepatienten.de

Betroffene sollen ihre Sichtweise besser in die krebsmedizinische Forschung einbringen können. Diese Forderung wird aus gutem Grund immer lauter: Dadurch kann die Patientenversorgung noch besser auf die Betroffenen zugeschnitten

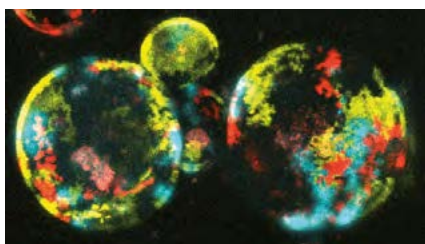


(© DKFZ)

werden. Ein Problem dabei: Bislang fehlten Wege, um Krebspatientinnen und -patienten mit Forschenden zu vernetzen. Die Umfrage-Plattform fragdiepatienten.de bietet eine neue Möglichkeit für einen einfachen Meinungsaustausch zwischen Betroffenen und Forschenden.

Therapieresistenz von Brustkrebs, Darmkrebs und Krebs der Bauchspeicheldrüse überwinden

Mit dem Fortschreiten einer Krebserkrankung verändern sich Tumorzellen kontinuierlich, so dass ein Tumor letztendlich aus einer Vielzahl unterschiedlicher Zellklone mit unterschiedlichen Eigenschaften besteht – man spricht von „Tumorheterogenität“. Dabei entwickeln die Krebszellen vielfach Resistenzen gegen die verfügbaren Therapien. Das interdisziplinäre Forschungsnetzwerk SATURN3 will bei Bauchspeicheldrüsenkrebs, Brustkrebs und Darmkrebs die molekularen Ursachen entschlüsseln, die zur Entstehung von Therapieresistenzen führen. Koordiniert wird SATURN3 von Forschenden aus dem DKTK. Im Rahmen der Nationalen Dekade gegen Krebs fördert das BMBF das Vorhaben mit insgesamt über 15 Mio. Euro über fünf Jahre.



Minitumoren, sogenannte Tumororganoiden, um die Evolution der Krebszellen beobachten und ihre Reaktion auf Wirkstoffe testen zu können. (© R. Jackstadt / DKFZ)

Wie Blut- und Leukämiezellen entstehen

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des Berlin Institute of Health in der Charité (BIH) und des MDC und aus Heidelberg vom Institut für Stammzelltechnologien und Experimentelle Medizin (HI-STEM) am DKFZ sowie weiteren Forschern aus dem DKTK und aus Barcelona haben die Entwicklung von Blutzellen detailliert nachverfolgt: Sie kombinierten

Methoden, mit denen man die Aktivität der Gene innerhalb der Zelle analysiert, mit dem Nachweis von Proteinmolekülen auf der Oberfläche der Zelle. Sie waren so in der Lage, die Informationen tausender einzelner Zellen aus Blut und Knochenmark gleichzeitig zu erfassen und damit die unterschiedlichen Entwicklungsstadien der verschiedenen Zelltypen eindeutig zu erkennen. Die Ergebnisse können dazu beitragen, die Diagnose und Therapie von Blutkrebserkrankungen zu verbessern.

DEZEMBER

WHO veröffentlicht erste Klassifikation von Tumoren im Kindesalter

Die Internationale Agentur für Krebsforschung (IARC), eine Einrichtung der Weltgesundheitsorganisation WHO, wird in Kürze die erste Ausgabe ihrer Klassifikation kindlicher Krebserkrankungen veröffentlichen. Die neue WHO-Klassifikation bildet weltweit die Grundlage einer modernen präzisen Krebsdiagnostik und basiert auf den neuesten internationalen Forschungsergebnissen, u. a. aus dem KITZ, dem DKFZ, dem Universitätsklinikum Heidelberg (UKHD), dem DKTK und vielen anderen pathologischen und kinder-onkologischen Zentren weltweit. Die wichtigsten Erkenntnisse und Prinzipien des ersten Nachschlagewerkes kindlicher Tumoren wurden nun veröffentlicht.



Die unterschiedlichen Farben zeigen die molekularen Fingerabdrücke von fast 100.000 Hirntumorproben. Jeder der Punkte ist eine Tumorprobe, die in ihrer molekularen Ähnlichkeit zueinander angeordnet sind. Die verschiedenen Farben stellen die unterschiedlichen Tumorarten und Subtypen dar. (© Martin Sill / KITZ)

Wissenschaftliche Leistungen und Preise

Ausgewählte Preise und Auszeichnungen 2021

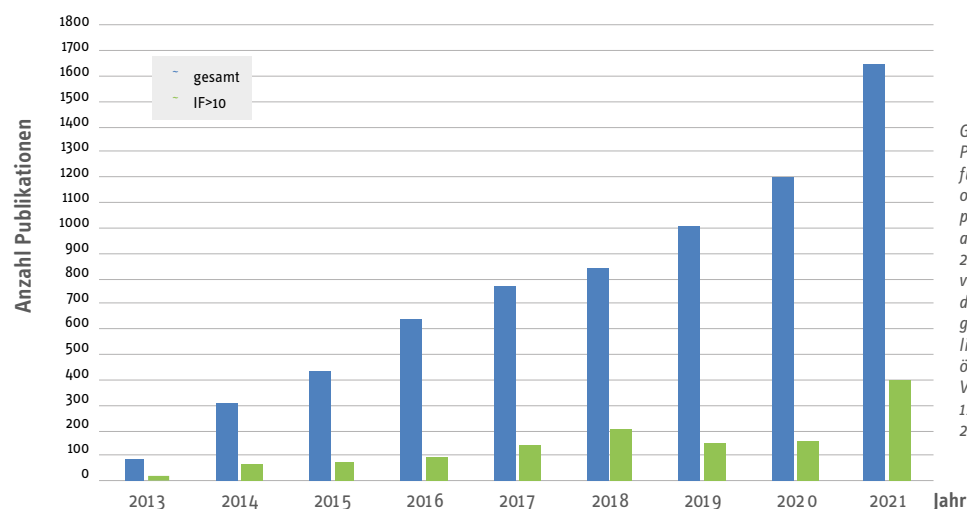
Preisträger	Preis/Auszeichnung
Prof. Hermann Brenner , Heidelberg, und Jun.-Prof. Jakob Nikolas Kather , Aachen	Die Preisträger erhielten den erstmals verliehenen Deutschen Preis für Krebspräventionsforschung 2021 für ihre Leistungen auf dem Gebiet der Darmkrebs-Früherkennung.
Prof. Markus Wolfgang Büchler , Heidelberg Prof. Robert Zeiser , Freiburg	Der Deutsche Krebspreis 2021 wurde den beiden Forschern als einer der höchsten Auszeichnungen in der Onkologie für ihre Leistungen in der Krebsmedizin und -forschung verliehen. Büchler erhielt den Preis in der Kategorie „Klinische Forschung“ für seine Verbesserungen in der Behandlung von Bauchspeicheldrüsenkrebs. Zeiser wurde, neben Prof. Nikolas von Bubnoff (ehemals DKTK), in der Sparte „Translationale Forschung“ für die Etablierung eines neuen Therapieprinzips in der Behandlung der Graft-versus-Host-Erkrankung ausgezeichnet.
Dr. Prudence Carr und PD Dr. Michael Hoffmeister , Heidelberg	Auszeichnung mit dem Darmkrebs-Präventionspreis 2021 für ihre eingereichte Arbeit „Wie lässt sich das eigene Darmkrebsrisiko reduzieren?“.
Dr. Anjali Cremer , Frankfurt	Förderung im Rahmen des Max-Eder-Nachwuchsgruppenprogramms der Deutschen Krebshilfe 2021 , um ihre Forschung im Bereich der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) weiter vorantreiben zu können.
Dr. Judith Feucht , Tübingen	Auszeichnung mit dem Friedmund Neumann Preis 2021 der Schering-Stiftung für ihre Arbeiten zu chimären Antigenrezeptor-T-Zellen („CAR-T-Zellen“).
Jun.-Prof. Jakob Nikolas Kather , Aachen	Der ehemalige Fellow der DKTK School of Oncology des Standortes Heidelberg ist einer der Heinz Maier-Leibnitz-Preisträger 2021 und wird damit für seine innovative Forschung im Bereich computerbasierter Methoden in der klinischen Bildgebung geehrt.
Prof. Sebastian Kobold , München	Der Nachwuchsforscher wurde mit dem Lisec-Artz-Preis für seine Pionierarbeit in der Immuntherapie zur Entwicklung neuer Behandlungsmöglichkeiten gegen Krebserkrankungen ausgezeichnet.
Prof. Mechthild Krause , Dresden	Wahl zur künftigen Präsidentin der Deutschen Gesellschaft für Radio-onkologie (DEGRO) ab dem Jahr 2023.
Dr. Soufafa Mamlouk , Berlin	Female Independence Award der Berlin School of Integrated Oncology (BSIO) für ihre Forschung zu evolutionären Konzepten, um Therapieresistenzen und das Voranschreiten von Krebs unter selektivem Druck – wie etwa während der Krebstherapie – zu untersuchen.
MASTER-Studie	Der im Juni 2021 in der Fachzeitschrift <i>Cancer Discovery</i> erschienene Beitrag mit den Ergebnissen der MASTER-Studie erhält den Wissenschaftspreis 2021 der AIO . Die Inhalte belegen, dass Patientinnen und Patienten mit seltenen Tumorerkrankungen von einer umfassenden molekularen Analyse profitieren.
Prof. Thomas Oellerich , Frankfurt	Auszeichnung mit dem Preis der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften für seine Forschung auf dem Gebiet der Hämatologie und der Onkologie.

Preisträger	Preis/Auszeichnung
Dr. Christiane Opitz , Heidelberg	Sie erhielt den Ita Askonas-Preis der European Federation of Immunological Societies für die Erkenntnis, wie Tumorzellen bestimmte Stoffwechselprodukte nutzen, um sich vor der körpereigenen Krebsabwehr zu schützen.
Prof. Stefan Pfister , Heidelberg	Für seine Forschung an Krebs bei Kindern wurde er mit dem Léopold Griffuel Award geehrt.
Dr. Laurèl Rauschenbach , Essen	Auszeichnung mit dem Preis der Deutschen Akademie für Neurochirurgie (DANC) für seinen wissenschaftlichen Beitrag auf dem Gebiet der Hirntumorforschung.
Prof. Jürgen Ruland , München	Er erhält den Gottfried Wilhelm Leibniz-Preis 2021 der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für seine Arbeiten auf dem Gebiet der Immunologie für ein grundlegend neues Verständnis der Signalübertragungswege in Immun- und Krebszellen.
Dr. Theresa Suckert , Dresden	Auszeichnung mit dem Christoph-Schmelzer-Preis des Vereins zur Förderung der Tumorthherapie mit schweren Ionen e. V. für ihre Dissertation über die schädigende Wirkung auf das Normalgewebe nach Hirnbestrahlung mit Protonen.

DKTK Publikationen 2021

Im Jahr 2021 wurden 1641 ISI- oder Scopus-referierte wissenschaftliche Publikationen mit DKTK Affiliation veröffentlicht (Stand: 02.03.2022), davon 401 in wissenschaftlichen Zeitschriften mit einem Impact-Faktor größer/gleich zehn. Im Jahr 2021

wurden DKTK affilierte Publikationen 66.501 Mal zitiert. Die vollständige Publikationsliste des DKTK für das Jahr 2021 ist im Internet als PDF-Datei unter folgender Adresse abrufbar: www.dkfz.de/zbi/nolink/Publikationen-DKTK-2021.pdf.



Grafische Darstellung der Anzahl wissenschaftlicher Publikationen von Forschenden des DKTK unter Führung der DKTK Affiliation seit 2013 (Quelle: Web of Science, Scopus). Publikationen mit einem Impact-Faktor (IF) größer/gleich zehn 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; in 2021: 1641 Veröffentlichungen, davon 401 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-

trägerin. 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 sowie den Sprecherinnen und Sprechern der Translationszentren zusammen (siehe Abbildung, Stand 31.12.2021).

	<p>■ Heidelberg (Kernzentrum) Prof. Dr. Michael Baumann (Sprecher)</p>		<p>■ Heidelberg (Kernzentrum) Ursula Weyrich</p>		<p>■ Heidelberg (Translationszentrum) Prof. Dr. Wolfgang Wick</p>
	<p>■ Essen / Düsseldorf Prof. Dr. Jens Siveke</p>				<p>■ Berlin Prof. Dr. Angelika Eggert</p>
	<p>■ Frankfurt / Mainz Prof. Dr. Hubert Serve</p>				<p>■ Dresden Prof. Dr. Mechthild Krause</p>
	<p>■ Freiburg Prof. Dr. Christoph Peters</p>		<p>■ Tübingen Prof. Dr. Klaus Schulze-Osthoff</p>		<p>■ München Prof. Dr. Wilko Weichert</p>

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 Vertreterinnen und 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 Expertinnen und Experten im Bereich der translationalen Krebsforschung zusammen.

- 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. Sir Alex Markham, University of Leeds, Großbritannien
- Prof. Myriam Mendila, Novartis, Basel, Switzerland
- Prof. Holger Moch, Zürich, Schweiz
- Prof. Ulrik Ringborg, Karolinska Institute and University, Schweden, Vorsitz
- Prof. Licia Rivoltini, National Cancer Institute Milano, Italien

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 beziehen das DKFZ und das DKTK die Sicht des Patienten noch stärker in Forschungsvorhaben ein und fördern das Verständnis für moderne Krebsforschung in der Öffentlichkeit. Das Gremium besteht aus 12 ausgewiesenen Persönlichkeiten, die selbst – oder deren Angehörige – von Krebserkrankungen betroffen sind. 2021 trafen sich die Mitglieder zu den Themen „Leitbild des Patientenbeirats Krebsforschung“ und „Regulatorische Aspekte klinischer Studien in der Pädiatrischen Onkologie“. Am 16. November 2021 richtete sich der Beirat zudem in einem offenen Brief mit einem Appell zur Impfung gegen COVID-19 an alle Bürgerinnen und Bürger.



Gruppenfoto des DKTK Sprechers Prof. Michael Baumann mit Mitgliedern des Patientenbeirats Krebsforschung (2021). 1. Reihe (von links): Michael Baumann, Rudolf Hauke (Vorsitzender), Bärbel Söhlke, Karin Arndt, 2. Reihe (von links): Willi Daniels, Johannes Förner, Stefanie Houwaart. (© J. Jung / DKFZ)

DKTK Standorte und assoziierte Partner

Übersicht Standorte

Berlin

- Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charité 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)

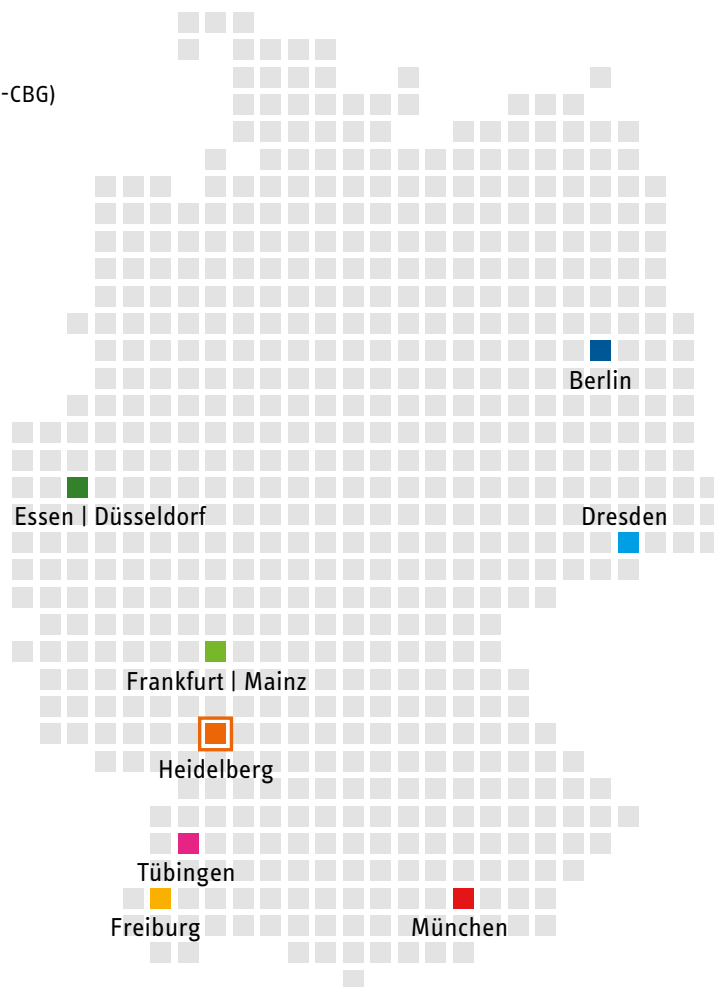
- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), DKTK Kernzentrum
 - Assoziierte Partner: Paul-Ehrlich-Institut Langen
- Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg*

München

- Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU)
 - 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. Angelika Eggert, Direktorin der Klinik für Pädiatrie m. S. Onkologie & Hämatologie, Einstein-Professorin, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Stellvertretender Standortsprecher:

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

Forschungsprofil

Der DKTK Standort Berlin ist in die Charité integriert und kooperiert eng mit dem Charité Comprehensive Cancer Center (CCCC). 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.

Der Berliner DKTK Standort widmet sich der frühen translationalen Phase der personalisierten Tumormedizin. Die Forschung zeichnet sich vor allem durch die präklinische Entwicklung neuer Ansätze der zellulären Krebsimmuntherapie und die Erforschung der Tumorevolution als Grundlage optimierter molekular gezielter Behandlungsansätze aus. Weitere Forschungsschwerpunkte im DKTK sind krebsrelevante molekulare Signalwege, Untersuchungen zu Wechselwirkungen zwischen einem Tumor und dessen Umgebung sowie die Entwicklung relevanter präklinischer Modelle 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.

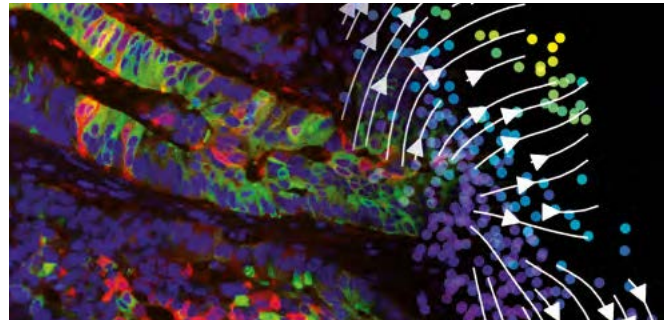
Entwicklungen im Jahr 2021

• Neue DZG

Die Charité ist als Partner an beiden neuen DZG-Konsortien beteiligt: Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendgesundheit (DZKJ) und Deutsches Zentrum für Psychische Gesundheit (DZP). Hieraus ergibt sich ein synergistisches Forschungspotenzial für das DKTK.



Charité Campus Mitte
(© Charité – Universitätsmedizin Berlin)



Einzelzelluntersuchungen an Darmkrebszellen
(© Markus Morkel, Nils Blüthgen / Charité)

• Innovative Forschungszentren

Es erfolgte die Grundsteinlegung für die beiden innovativen Forschungszentren „Der Simulierte Mensch“ (Si-M) und „Berlin Center for Advanced Therapies“ (BeCAT). Diese ermöglichen den DKTK Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern zukünftig die effiziente Herstellung und Anwendung von „3D-Bioprinting“ und „Human-on-chip“-Modellen und die Nutzung onkologischer GMP-Flächen zur Entwicklung neuer zellulärer Immuntherapien.

• Single-Cell-Ansätze

Im Mittelpunkt des neuen interinstitutionellen Forschungsfokus „Single-Cell-Ansätze für die personalisierte Medizin“ (Sprecher: DKTK Forscher N. Rajewsky und A. Eggert) stehen 4 neue DKTK Mitglieder (S. Großwendt, A. Sanders, L. Ludwig, S. Haas), die mit ihren Nachwuchsgruppen in enger Zusammenarbeit mit Charité-Kliniken innovative Einzelzelltechnologien für onkologische Fragestellungen und den klinischen Einsatz etablieren.

• Klinische Studie mit translationalem Forschungsprogramm

Ergebnisse der präklinischen DKTK Forschung führten zur Initiierung einer Phase-III-Studie zur Therapie von Darmkrebspatientinnen und -patienten (FIRE-9/PORT), die den Beitrag einer zusätzlichen Chemotherapie zum Therapieerfolg nach erfolgreicher Behandlung von Metastasen prüft. Die klinische Studie wird von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) mit 2,9 Mio. € gefördert, die molekulare translationale Begleitforschung wird vom DKTK Standort Berlin unterstützt.

DKTK Partnerstandort Dresden

Standortsprecherin:

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

Stellvertretende Standortsprecherin:

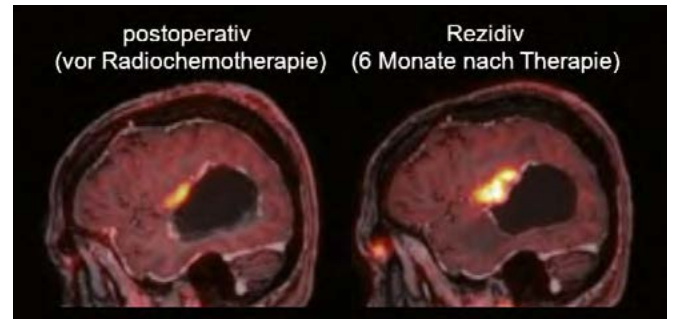
Prof. Esther Troost, Direktorin der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Professur für Bildgestützte Hochpräzisions-Strahlentherapie am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

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 Protonenstrahlentherapiezentren 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 international sichtbare 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.



OncoRay – Nationales Zentrum für Strahlenforschung in der Onkologie Dresden
(© André Wirsig)



Hybrid-Bildgebung mit MRT und Aminosäure-PET eines Glioblastom-Patienten. Die Anreicherung am Rande der Operationshöhle (links) weist auf ein höheres Risiko eines Rezidivs an dieser Stelle hin (rechts). (© Seidlitz et al. Clin Cancer Res. 2021)

Entwicklungen im Jahr 2021

• Klinische Studien

Die Ergebnisse von zwei klinischen Studien wurden veröffentlicht: In der multizentrischen OLI-P-Studie war eine lokal ablative Strahlentherapie bei Oligometastasen des Prostatakarzinoms sicher und stellte eine Option zur Vermeidung einer systemischen Therapie bei ausgewählten Patienten dar. Bei der prospektiven Biomarker-Studie PETra lieferte die Anreicherung der radioaktiv markierten Aminosäure Methionin vor Therapiebeginn Hinweise darauf, wo der Tumor nach der Therapie erneut auftreten könnte. Nahezu alle mit einer Protonentherapie behandelte Patientinnen und Patienten wurden in klinische Studien eingeschlossen. Mittels DECT (Dual-Energy-CT) kann in der Klinik eine patientenindividuelle Reichweitenvorhersage in Bezug auf Protonenstrahlen erfolgen. Zum ersten Mal wurde in der klinischen Routine unter Verwendung der Schlitzkamera bei Prostatakrebsbehandlungen die Protonenreichweite gemessen und eine gute Übereinstimmung mit der DECT-basierten Vorhersage bestätigt. Die Technik ermöglicht damit nachweislich eine erhebliche Verringerung des klinischen Sicherheitsraumes bei der Protonentherapie und die Schonung von tumorumgebendem Normalgewebe.

• Präklinischen Studien

Für die Kombinationstherapie aus fraktionierter Bestrahlung und interner Bestrahlung durch ^{90}Y -Cetuximab wurde eine sehr gute Wirksamkeit gezeigt. Ein umfassender Datensatz mit CT-, longitudinalen MRT-, Dosissimulations- und Histologiedaten von Mäusen, die klinisch relevant eine Teilhirnbestrahlung mit Protonen erhielten, wird als Open Data zur Verfügung gestellt und dient als Basis für Studien zur Normalgewebstoxizität bei Protonentherapie im Gehirn.

DKTK Partnerstandort Essen/Düsseldorf

Standortsprecher:

Prof. Jens Siveke, DKTK Abt. f. Translationale Onkologie Solider Tumore & Brückeninstitut für Experimentelle Tumorthherapie (BIT)

Stellvertretender Standortsprecherin:

Prof. Selma Ugurel, Klinik für Dermatologie

Forschungsprofil

Die Stärke des Partnerstandort Essen/Düsseldorf liegt in der Konzeption und Durchführung innovativer klinischer Studien und patientennahe translationale Forschung. Drei DKTK Abteilungen sind in das WTZ als strukturgebende Einrichtung und Onkologisches Spitzenzentrum der Deutschen Krebshilfe eingebettet:

- Translationale Hautkrebsforschung (Prof. J. C. Becker)
- Translationale Neuroonkologie (Prof. B. Scheffler)
- Translationale Onkologie Solider Tumore (Prof. J. Siveke) mit der Juniorgruppe für Translationale Genomik Solider Tumore (Dr. S. Peña-Llopis)

sowie am UK Düsseldorf die Forschungsgruppe:

- Pädiatrische Neuroonkogenomik (Dr. M. Remke).

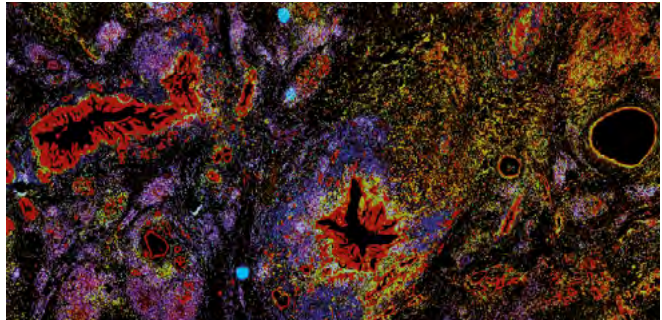
Der Standort fokussiert in enger Verzahnung mit fakultären Schwerpunkten (u. a. KFO337, SFB1430) auf drei eng vernetzte Programme:

- Tumorevolution und Plastizität
- Tumormikroumgebung
- Wirkstoffforschung

Schwerpunkte der DKTK Faculty sind hieraus abgeleitete multimodale Therapiestrategien und Methoden zu Monitoring und Prädiktion von Therapieansprechen (multimodale Bildgebung, Immunmonitoring, Liquid Biopsy, Artificial Intelligence). Drei der fünf DKTK Programme werden durch Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des DKTK Standorts Essen/Düsseldorf koordiniert (MDEB, CI, MTT).



WTZ Forschungsgebäude (© Scheffler Labor)



Tumormikroumgebung (© Siveke Labor)

Entwicklungen im Jahr 2021

Alle DKTK Abteilungen sind in die Klinische Forschergruppe 337 eingebunden, die erfolgreich für die zweite Förderperiode evaluiert wurde. Zwei Initiativen zur Förderung von Verbundforschung zu „Tumorheterogenität“ wurden unter starker Mitwirkung (HEROES) und Sprecherschaft (SATURN3) des Standorts erfolgreich evaluiert.

- **EOM:** In Glioblastomen konnten erstmals Stammzellen des blutbildenden Systems nachgewiesen werden, die neue Möglichkeiten für wirksamere Immuntherapien erschließen. Die DKFZ-BAYER Allianz fördert seit 2019 eine DKTK Pilotinitiative am Standort für Wirkstoffkandidaten bei Hirntumoren.
- **CI:** Umfassende sequenzielle Analysen von Tumoren, lymphatischem Gewebe und peripheren Blutlymphozyten mittels Einzelzelltranskriptomik, Epigenetik und organübergreifenden TCR-Repertoire-Analysen ermöglichten die Identifikation von Immunresistenzmechanismen solider Krebserkrankungen für innovative therapeutische Ansätze.
- **MTT:** Im Pankreaskarzinom wurde ein Mechanismus für Immunflucht identifiziert. Zwei durch translationale DKTK Forschung vorbereitete Phase-I/II-Studien (SEPION, COMBATBIL) rekrutieren und eine Phase-III-Studie (METAPANC) wurde positiv evaluiert (DFG).
- **MDEB:** Die Rolle zirkulärer RNAs in Medulloblastomen sowie praxisverändernde Entwicklungen wie die WHO-Klassifikation der ZNS-Tumoren und die EANO-Leitlinie für Gliome wurden erfolgreich bearbeitet.
- **ROI:** Der Standort zeigte erste klinische Erfahrung mit GMP-grade 90Y-FAPI-46 theranostischem Targeting in fortgeschrittenen soliden Tumoren und startete die weltweit erste interventionelle klinische Studie zu FAPI-PET zur Tumordetektion und Korrelation mit der Gewebsexpression.

DKTK Partnerstandort Frankfurt/Mainz

Standortspreecher:

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

Stellvertretender Standortspreecher:

Prof. Thomas Oellerich, DKTK Professor für Translationale Proteomik bei Krebserkrankungen, Ltd. Oberarzt Med. Klinik II, Universitätsklinikum Frankfurt

Forschungsprofil

Frankfurt und Mainz tragen komplementär zum DKTK Standort bei. Unter Frankfurter Federführung beschäftigt sich der Partnerstandort mit der Entwicklung und Evaluation neuer Arzneimittel und Therapiestrategien gegen Krebserkrankungen. Der Schwerpunkt der Frankfurter Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler liegt auf der Erforschung zellintrinsischer und -extrinsischer Mechanismen der Tumorphagenese und der Therapieresistenz, 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 einem starken Krebsimmuntherapieprogramm, das sich auf die Entwicklung neuartiger immuntherapeutischer Ansätze konzentriert, darunter mRNA-Impfstoffe der nächsten Generation, zelluläre Therapien, tumorantigenspezifische Antikörper der dritten Generation und Immunmonitoring in klinischen Studien, zum Konsortium bei. Zudem bringt Mainz auf den Gebieten der DNA-Reparaturforschung, Tumorresistenzentwicklung, Epigenetik sowie in der molekularen Diagnostik bei Krebsfrüherkennung Expertisen ins DKTK ein.

Klinisch verfügen Frankfurt und Mainz über große Erfahrung in der Entwicklung von Therapie-Algorithmen, insbesondere für Leukämien, Lymphome, kindliche Tumoren, Hirntumoren, kolorektale Karzinome sowie das Magen- und Mammakarzinom. Mit dem Ziel, standortübergreifend Zugang zu forschungsrelevanten Daten zu ermöglichen, erarbeitet und koordiniert der Standort Frankfurt mit der CCP ein föderiertes Konzept der Datenhaltung und -suche für das gesamte DKTK.



Frankfurt Cancer Conference 2021 im Festsaal der Goethe-Universität, Campus Westend (© U. Dettmar)



Gelände der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (© Universitätsmedizin Mainz)

Entwicklungen im Jahr 2021

- Gemeinsam mit dem Standort Dresden konnte die Arbeitsgruppe um Dr. Hind Medyouf zeigen, dass die AXL-Hemmung in Makrophagen die „Host-versus-Leukemia“-Immunität stimuliert und damit eine effektive und dauerhafte NK- und T-Zell-abhängige Immunantwort gegen naive und behandlungsresistente Leukämien auslöst (**Tirado-Gonzalez et al.; Cancer Discov. 2021**).
- Prof. Florian Greten, Direktor des Georg-Speyer-Haus in Frankfurt, erhielt für seine Forschung zum Tumor-Mikromilieu in metastasiertem Darmkrebs einen **ERC Advanced Grant**. Seine Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass inflammatorische Fibroblasten zur Therapieresistenz im Rektumkarzinom beitragen. Basierend darauf wurde eine multizentrische Phase-I-Studie mit Anakinra bei Rektumkarzinom unter der Leitung von Prof. Claus Rödel und Prof. Emmanouil Fokas (Radioonkologie, Frankfurt) initiiert (NCT04942626).
- Für das translationale Forschungsprogramm **CRC1292**, geleitet von Prof. Hansjörg Schild, wurde von der DFG eine zweite vierjährige Förderperiode bewilligt. Der Verbund erforscht die genauen Prozesse der Immunevasion, um ein grundlegendes Verständnis der Funktionsweise ineffizienter Immunität für innovative Therapieansätze zu erlangen.
- Vom 24. bis 26. August 2021 fand die **zweite Frankfurt Cancer Conference (FCC)** (Chair: Prof. T. Oellerich) als internationale Konferenz statt, die von den Forschungsverbänden DKTK Frankfurt/Mainz, dem Frankfurt Cancer Institute und dem Mildred-Scheel-Nachwuchszentrum organisiert wurde. Die Hybridveranstaltung wurde vor Ort von 100 und online von mehr als 400 Teilnehmenden besucht.
- Das jährliche **Standort-Retreat** konnte 2021 wieder als Hybridveranstaltung präsentiert werden und erfreute sich mit etwa 120 vor Ort und 60 online Teilnehmenden wachsender Beliebtheit am Standort.

DKTK Partnerstandort Freiburg

Standortsprecher:

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

Stellvertretende Standortsprecherin:

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

Forschungsprofil

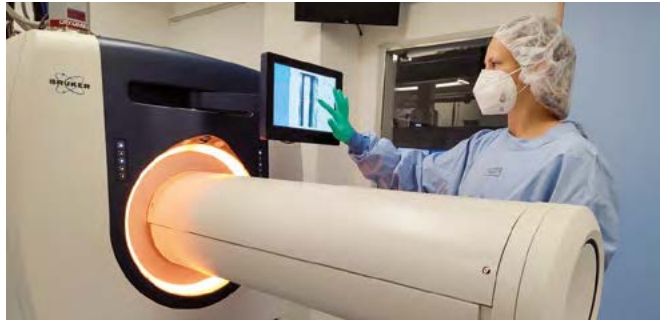
Der Partnerstandort Freiburg bindet durch das CCCF gezielt interdisziplinäre Partner aus der Grundlagenforschung und der klinischen Forschung ein, um den Transfer zwischen Labor und Klinik zu beschleunigen und Fragestellungen im Bereich onkogener Signalwege, neu entdeckter Mutationen und der Epigenetik zu bearbeiten. Diese Einbindung wird durch **Forschungsverbünde** unterstützt (z. B. SFB 850 Zellmotilität, SFB 992 Med. Epigenetik, SPP 2177 Radiomics, SFB 1479 Oncogene-driven immune escape) und hat zu verschiedenen klinischen Studien geführt.

Das **Molekulare Tumorboard (MTB)** gibt interdisziplinäre und personalisierte Therapieempfehlungen durch fortschrittliche molekulare Diagnostik und die Entwicklung neuer molekularer zielgerichteter Therapien und wird auch durch das **Zentrum für Personalisierte Medizin Baden-Württemberg (ZPM-BW)** ergänzt.

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.



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



Zu sehen ist DKTK Mitarbeiterin Lisa Domogalla bei der Arbeit an einem Kleintier-PET/MRT-System, welches 2021 in der Abteilung Radiopharmakaentwicklung neu installiert wurde. Die Bildgebung unterstützt translationale Projekte an der Schnittstelle zwischen der präklinischen Entwicklung und der klinischen Anwendung von neu erforschten Radiopharmaka für die nuklearmedizinische Anwendung. (© M. Eder / DKTK Freiburg)

Entwicklungen im Jahr 2021

Start der im DKTK Joint Funding-Programm geförderten Molekularen Tumorboard Allianz (MTBA-Koordination: Prof. Melanie Böttries / Freiburg, Prof. Wilko Weichert / München).

Der in 2021 neu bewilligte SFB 1479 (ONCOESCAPE) deckt Mechanismen der durch onkogene Signalübertragung vermittelten Immunflucht auf und entwickelt rational konzipierte kombinatorische Immuntherapien gegen Krebs.

2021 erhielten in einem für alle Freiburger DKTK Forschende offenen kompetitiven Auswahlverfahren innovative translationale Forschungsvorhaben Fördermittel in den **drei Schwerpunktbereichen des DKTK Freiburg:**

- Beantwortung translationaler Fragen, die wissenschaftliche Grundlagen für neue Therapieansätze schaffen und Hypothesen für klinische Studien entwickeln und testen, z. B. für epigenetische Mechanismen (**Oncogenic Signaling and Medical Epigenetics**).
- Entwicklung neuartiger Biomarker für die Bildgebung, Diagnostik und personalisierte Strahlentherapie (**Imaging, Biomarker Identification & Radiation Therapy**).
- Einfluss genetischer, epigenetischer und transkriptomischer Eigenschaften des Tumors auf die klinische Wirkung einer gezielten Therapie und deren reverse Translation, um mehr über die Schwachstellen von Krebs und die Mechanismen der primären oder erworbenen Resistenz zu erfahren (**Functional & Translational Genomics**). Neue Erkenntnisse über unerwünschte Wirkungen und Komorbiditäten können diese revers translationalen Erkenntnisse ergänzen.

DKTK Kernzentrum Heidelberg

Vorstand DKTK und DKTK Kernzentrum:

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

Sprecher Translationszentrum Heidelberg:

Prof. Wolfgang Wick, Geschäftsführender Direktor der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Heidelberg und Leiter der Klinischen Kooperationseinheit Neuroonkologie, DKFZ

Forschungsprofil

Das DKFZ nimmt eine Doppelrolle innerhalb des DKTK ein. Es ist: i) das Kernzentrum des DKTK und beherbergt die zentrale DKTK Koordinierungsstelle für die wissenschaftlichen Aktivitäten, administrativen sowie standortübergreifenden Prozesse und ii) das lokale Translationszentrum des DKTK in Heidelberg, zusammen mit dem NCT Heidelberg, dem NCT von Klinikum/ Medizinischer Fakultät der Universität Heidelberg und dem DKFZ. Das DKFZ, Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft, ist die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland und zählt zu den führenden Krebsforschungszentren weltweit. Medizinische Fakultät & Klinikum Heidelberg bilden einen der größten und erfolgreichsten universitären Medizinstandorte in Deutschland. Das NCT, gemeinsam vom DKFZ und von der Universitätsmedizin Heidelberg getragen, vereint klinisch translationale Forschung und Patientenversorgung unter einem Dach.

Der Standort Heidelberg deckt das gesamte Portfolio der translationalen Krebsforschung ab – von der Grundlagenforschung bis hin zur klinischen Forschung, zur Prävention und zur Outcome-Forschung. Ein Schwerpunkt ist die konsequente Fortentwicklung der personalisierten Onkologie und die Konzeption onkologischer Zukunftsthemen wie Cancer Neuroscience. 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 2021

• Interne Evaluation

Am 25. und 26. Oktober 2021 fand die interne Evaluation des DKTK in einem hybriden Format statt. Unter anderem die Mitglieder des DKTK Lenkungsausschusses und des Gutachtergremiums kamen dafür am DKFZ in Heidelberg zusammen.



DKFZ Hauptgebäude (© Tobias Schwerdt / DKFZ)



Blick in den Seminarraum am DKFZ während der internen Evaluation des DKTK am 25. Oktober 2021 (© DKTK)

• Neue DKTK Nachwuchsgruppe

Im Oktober 2021 trat Dr. Felix Hartmann eine Nachwuchsgruppenleiterstelle am DKFZ zum Thema „Systemimmunologie und Einzelzell-Biologie“ an.

• Infrastrukturen

In Vorbereitung der dritten DKTK Forschungsperiode hat Prof. Janne Vehreschild, Partnerstandort Frankfurt/Mainz, die Leitung des DKTK CCP-Office übernommen. Die CCP stellt mittlerweile eine der größten Datenbanken für detaillierte Studien zum Verlauf von Tumorerkrankungen in Europa dar. Im Herbst 2021 fand zum zweiten Mal der vom Heidelberger MASTER-Team organisierte HARPOON (HARmonization of Reporting in PrecisiOn Oncology)-Workshop zur Harmonisierung molekularer Tumorboards statt.

• Klinische Studien und begleitende Forschung

Mit MTBA, RiskY-AML, EXLIQUID, PEVIDS, AMI2GO und IMMUNED starteten insgesamt sechs neue studienbegleitende Forschungsprojekte unter Heidelberger Beteiligung.

• Kommunikation

Nationale Dekade gegen Krebs: Strategieprozess, um das NCT auf insgesamt sechs Standorte auszuweiten. Im September wurden „Die Prinzipien für eine erfolgreiche Patientenbeteiligung in der Krebsforschung“ initiiert. Auch in der Trio-EU-Ratspräsidentschaft (Deutschland, Portugal und Slowenien) stand die patientenzentrierte Forschung im Fokus. Im Oktober fand der 2. Deutsche Krebsforschungskongress des DKFZ mit seinen Netzwerkpartnern, der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Krebshilfe statt.

Der Patientenbeirat Krebsforschung von DKFZ und DKTK traf sich 2021 zu den Themen „Leitbild des Patientenbeirats Krebsforschung“ und „Regulatorische Aspekte klinischer Studien in der Pädiatrischen Onkologie“.

Das DKFZ gründete die Umfrage-Plattform fragdiepatienten.de für einen besseren Austausch zwischen an Krebs erkrankten Menschen und Forschenden.

DKTK Partnerstandort München

Standortsprecher:

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

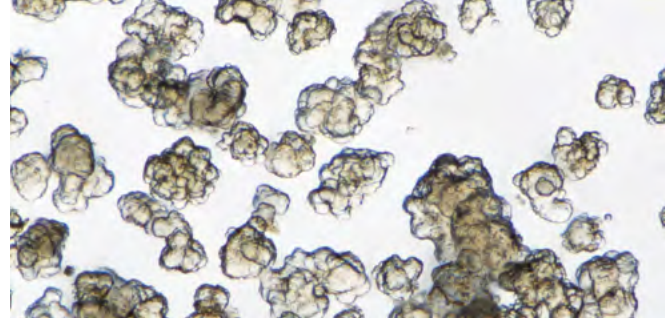
Stellvertretender Standortsprecher:

Prof. 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 Forschende sowie Ärztinnen 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. Diese gewonnenen Erkenntnisse werden in passgenaue, individuell auf den Tumor zugeschnittene, molekularzielgerichtete Therapieformen für Patientinnen und Patienten übersetzt. Beide Kernbereiche der mechanistischen Modellierung und der molekular zielgerichteten Therapien werden 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. Organoid-Modelle der Forschungsgruppe Peter Jung, siehe Abbildung) sowie Leukämien und maligne Lymphome spezialisiert.

Gemeinsam wird in den regelmäßigen DKTK Krebskolloquien und im jährlichen „DKTK Munich Cancer Retreat“ über aktuelle Ergebnisse aus Forschung und klinischen Studien diskutiert, in 2021 als Hybridveranstaltung: die drei Keynote-Lectures zeigten die Wechselwirkung von Krebszellen mit ihrem Mikrobiom (Prof. L. Zitvogel, Paris) oder mit der Aminosäure Tryptophan (Prof. C. Opitz, Heidelberg) und die zukünftige Krebs-Impfstoffentwicklung am Beispiel von SARS-CoV-2 (Prof. H.-G. Rammensee, Tübingen).



Im Verbund wachsende Zellen eines Patientenabgeleiteten Darmkrebs-Organoid-Modells (© Peter Jung)



Munich OncoTrack: Fellows der DKTK School of Oncology besuchen Fachabteilungen „über die Isar“, links in der Pathologie der TUM (© Viktoria Blumenberg, links im Bild, mit Sophia Stock) und rechts in der Med. Klinik und Poliklinik II, LMU Klinikum (© Maximilian Weniger, links im Bild, mit Enrico de Toni)

Entwicklungen im Jahr 2021

- **Munich OncoTrack**
In verschiedenen Kurzrotationen „über die Isar“ nehmen die Münchner Fellows der DKTK School of Oncology am „Munich OncoTrack“ teil. In drei Jahren erhalten sie gezielt Einblicke in Bereiche jenseits ihres eigenen onkologischen Fachbereichs (siehe Abbildung).
- **Gottfried Wilhelm Leibniz-Preis 2021**
Den wichtigsten Forschungspreis in Deutschland erhielt Prof. Jürgen Ruland (Klinikum rechts der Isar, TUM) für seine herausragenden Arbeiten zum grundlegend neuen Verständnis der Signalübertragungswege in Immun- und Krebszellen.
- **Neue Publikationen in 2021**
Münchner Forschende zeigten u. a., wie identische Mutationen unterschiedliche Krebsarten auslösen (Falcomatà et al.), eine sehr hohe Prävalenz an klonaler Hämatopoese in Hüft-TEP-Patientinnen und -Patienten mit neuer, bisher nicht beschriebener Assoziation zu Autoimmunerkrankungen (Klin. Studie CHOICE; Hecker et al.), im neuentwickelten CAR-HAEMATOTOX-Modell die Risikoabschätzung bei langanhaltenden Zytopenien von Leukämie-Patienten nach CAR-T-Zelltherapie (Rejeski et al.) und im -Patientinnen und -Patienten abgeleiteten Darmkrebs-Organoid die Vorhersage der Verträglichkeit von Chemotherapien (Boos et al. und Abbildung).
- **Internationaler Immunonkologiekongress**
Im Oktober 2021 fand der 8. ITOC-Kongress zu „Immunotherapy of Cancer“ als virtuelle Veranstaltung unter Leitung von Prof. Michael von Bergwelt mit Vortragenden und Teilnehmenden aus aller Welt statt.

DKTK Partnerstandort Tübingen

Standortsprecher:

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

Stellvertretender Standortsprecherin:

Prof. Juliane Walz, W3-Professorin für Peptid-basierte Immuntherapie und Medizinische Direktorin KKE Translationale Immunologie

Forschungsprofil

Der DKTK Partnerstandort Tübingen ist auf die Entwicklung patientenindividueller Impfstoffe und innovativer Antikörper für die Krebstherapie spezialisiert. Außerdem entwickeln die Forschenden zellvermittelte Therapien (CAR-T-Zell-Therapien) und onkolytische Viren (Virotherapie). Ergänzend zum immunologischen Fokus stellen die Bereiche funktionelle und multiparametrische Bildgebung und funktionelle Genomik und akademische Wirkstoffentwicklung weitere Schwerpunkte dar. Für die Entwicklung personalisierter Impfstoffe werden bei jeder Patientin und jedem 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.

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 bekämpft werden. Neben den bereits anwendungsreifen Antikörpern befinden sich weitere erfolgversprechende Antikörperformate in der Entwicklung.

Entwicklungen im Jahr 2021

- FIH (first in human)-Studie mit dem bispezifischen Antikörper CC-1 (PSMAxCD3) bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom: Dosis-Eskalationsphase abgeschlossen, Rekrutierung für Dosis-Erweiterung nach Genehmigung durch die Zulassungsbehörden läuft.
- Start einer Phase-I-Studie mit dem bispezifischen Antikörper CC-1 in Kombination mit Checkpoint-Inhibitoren bei Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Lunge.
- Neue Peptid-Vakzinierungskonzepte in Kombination mit dem TLR1/2-Agonisten XS15.



Gesundheitszentrum am DKTK Standort Tübingen (© V. Müller / Universitätsklinikum Tübingen)



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

- Eine FIH-Studie in gesunden Probandinnen und Probanden mit dem COVID-19-Peptidimpfstoff CoVac-1 zur Induktion einer SARS-CoV-2-spezifischen T-Zell-Antwort ist 2021 mit großem Erfolg abgeschlossen worden (Heitmann et al.).
- Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse der oben genannten Studie wurde der Peptidimpfstoff CoVac-1 in Krebspatientinnen und -patienten mit Antikörpermangel evaluiert.
- Phase-I-Studie iVAC-XS15-CLL01, zur Evaluation eines personalisierten Peptidimpfstoffs bei CLL unter Behandlung mit BTK-Inhibitoren, wurde im Dezember 2020 begonnen. Bisher wurden 14 von 20 Patientinnen und Patienten rekrutiert.
- Die Phase-I-Studie GLIO-XS15, zur Evaluation eines „Off-the-shelf“-Peptidvakzins in Kombination mit XS15, wurde im Juni 2021 in Glioblastompatientinnen und -patienten begonnen (s. auch GapVac, Hilf et al., 2019).
- Im Bereich der funktionellen Bildgebung wurde eine klinische Studie, in der erstmals ein proprietärer PET-Marker für die Darstellung von Seneszenzprozessen in Tumorzellen eingesetzt wurde, gestartet. Dadurch ist es möglich das „Monitoring des Therapieansprechens“ bei soliden Tumoren zu evaluieren.
- Im Bereich funktionelle Genomik und akademische Wirkstoffentwicklung befinden sich verschiedene niedermolekulare Inhibitoren zur zielgerichteten Krebstherapie entweder in der Phase der frühen klinischen Testung oder in der Vorbereitung zur klinischen Testung.
- Eine Phase-I-Studie in gesunden Probandinnen und Probanden zur Testung eines proprietären MKK4i-Inhibitors, der über ein Start-up-Unternehmen der Universität Tübingen (HepaRegeniX) generiert wurde, wurde erfolgreich abgeschlossen. Der Inhibitor soll im Weiteren in hepatologischen und onkologischen Indikationen in verschiedenen Phase-I/II-Studien getestet werden.

Finanzen und Personal

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

Ausgaben

Im Jahr 2021 wurden im DKTK 27,6 Mio. Euro verausgabt. Für Personal wurde mehr als die Hälfte verwendet (57 %). Etwa ein Drittel der Ausgaben wurde für Sachmittel (36 %) sowie sieben Prozent für Investitionen eingesetzt.

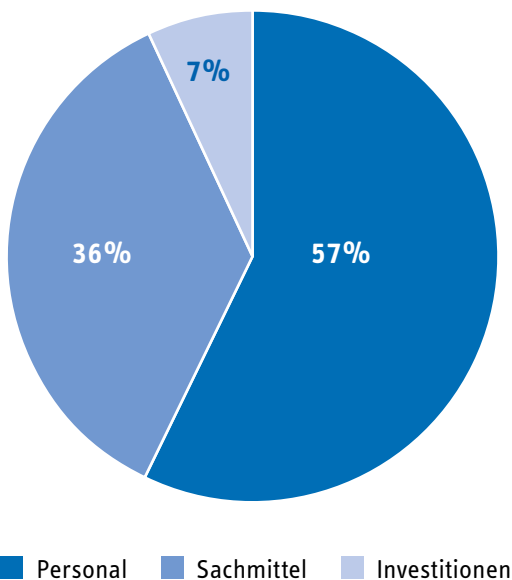


Abbildung: Aufteilung der Ausgaben des DKTK 2021

Personal

Im Jahr 2021 wurden im DKTK 304 Personen bzw. 251 Vollzeit-äquivalente finanziert (Stand: 31.12.2021). Den größten Anteil daran machen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler mit 35 Prozent aus. Promovierende („Doctoral Researchers“) sind mit 20 Prozent vertreten. Etwa ein Fünftel der DKTK-finanzierten Beschäftigten (19 %) besteht aus wissenschaftsunterstützenden Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, z. B. technischen Assistentinnen und Assistenten, und 26 Prozent des Personals sind in koordinierenden Funktionen und Infrastrukturen tätig.

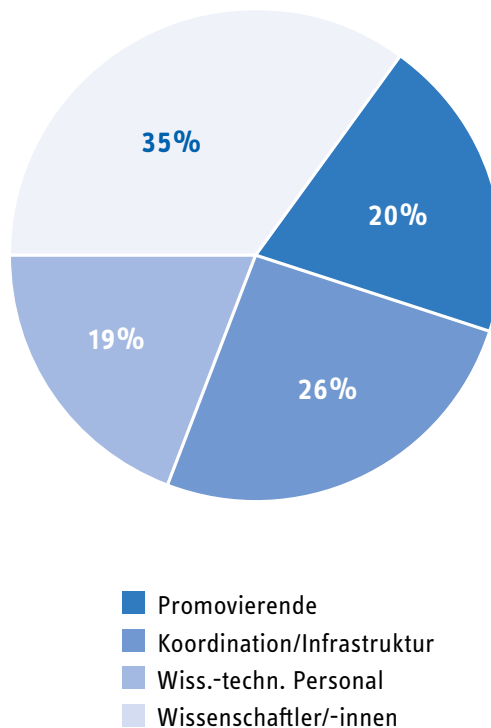


Abbildung: Zusammensetzung des Personals

Das DKTK Personal ist international. Etwa 26 Prozent der Beschäftigten kommen aus dem Ausland. Mehr als 36 Nationalitäten sind vertreten. Vom DKTK finanzierten Personal sind 60 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 Forschende mit, die aus Eigenmitteln der Partner finanziert werden. Insgesamt sind im DKTK mehr als 1.000 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler und forschende Ärztinnen und Ärzte aktiv.

Neue Nachwuchsgruppe

Dr. Felix Hartmann trat am 1. Oktober 2021 die Stelle als DKTK Nachwuchsgruppenleiter für Systemimmunologie und Einzelzell-Biologie am DKFZ in Heidelberg an.

Abkürzungsverzeichnis

AML	Akute myeloische Leukämie
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
FFPE	Formalin-fixierte Paraffin-ei ebettete (FFPE) Gewebe
GMP	Good Manufacturing Practice – gute Herstellungspraxis
HARPOON	HARmonization of Reporting in PrecisiOn Oncology – Workshop zur Harmonisierung molekularer Tumorboards
HZDR	Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf
IIT	Investigator Initiated Trial – von Prüfarzten oder Studienzentren initiierte Studie ohne kommerzielles Interesse
INFORM-Programm	INDividualized Therapy FOR Relapsed Malignancies in Childhood – Präzisionsonkologieprogramm für fortgeschrittene Krebserkrankungen bei Kindern
JIP	DKTK Joint Imaging Plattform
KitZ	Hopp-Kindertumorzentrum Heidelberg
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
MASTER-Programm	Molecularly Aided Stratifi ation for Tumor Eradication – Präzisionsonkologie-Programm für fortgeschrittene Krebserkrankungen bei Erwachsenen von DKFZ, NCT und DKTK
MTB	Molekulares Tumorboard
NCT	Nationales Centrum für Tumorerkrankungen
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RACoon	Radiological COoperative Network zur COVID-19-Pandemie
RadPlanBio	RadiationDosePlan-Image / Biomarker-Outcome-Plattform
TUM	Technische Universität München
WTZ	Westdeutsches Tumorzentrum am Universitätsklinikum Essen

Impressum

Herausgeber:

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

Vorstand:

Prof. Michael Baumann
 Ursula Weyrich

Leitung der DKTK Koordinierungsstelle:

Administrative Leitung: Dr. Anette Reil-Held
 Wissenschaftliche Geschäftsführung: Prof. Stefan Joos (bis Dezember 2021),
 Dr. Philipp Gebhardt (ab Januar 2022)

Redaktion und Projektmanagement:

Dr. Nadine Ogrissek

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