

**dkfz.**

DEUTSCHES  
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM  
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT

Forschen für ein Leben ohne Krebs



DEUTSCHE ZENTREN DER  
GESUNDHEITSFORSCHUNG

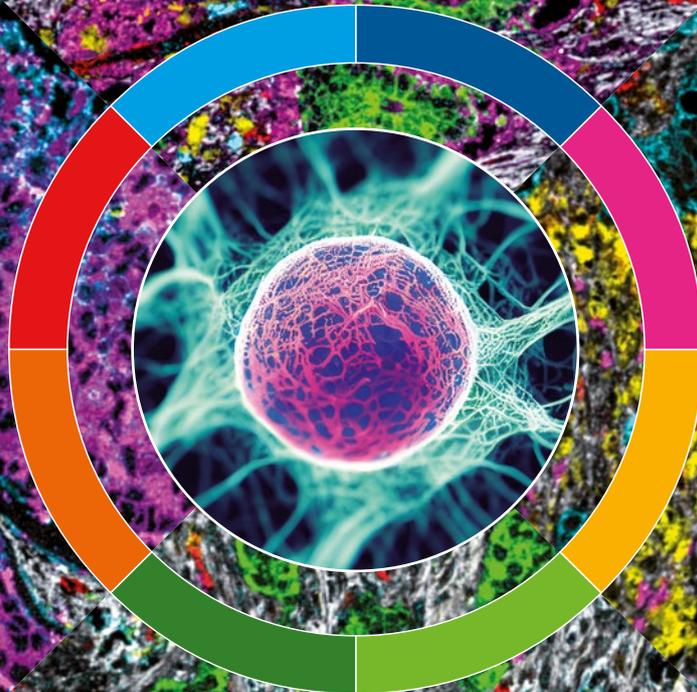


**DKTK**

Deutsches Konsortium für  
Translationale Krebsforschung

# Gemeinsam gegen Krebs – Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung

JAHRESBERICHT 2022



<b>Vorwort</b> .....	<b>3</b>
<b>Auf einen Blick</b> .....	<b>4</b>
<b>Über das DKTK</b> .....	<b>6</b>
<b>Forschungsprogramme – Erfolge in 2022</b> .....	<b>12</b>
Molekulare Mechanismen der Krebsentstehung .....	12
Molekulare Diagnostik, Früherkennung und Biomarker .....	14
Zielgerichtete Therapien .....	16
Krebsimmuntherapie .....	18
Strahlentherapie und Bildgebung .....	20
<b>Forschungsinfrastrukturen</b> .....	<b>22</b>
Klinische Kommunikationsplattform (CCP) .....	22
Forschungsplattform Krebsgenom und Krebsproteom .....	24
<b>Standortübergreifende translationale Projekte</b> .....	<b>27</b>
<b>Nachwuchsförderung</b> .....	<b>30</b>
<b>Kooperationen und Vernetzung</b> .....	<b>32</b>
<b>Das DKTK in der Öffentlichkeit</b> .....	<b>36</b>
<b>DKTK Höhepunkte des Jahres 2022</b> .....	<b>38</b>
<b>Wissenschaftliche Leistungen und Preise</b> .....	<b>40</b>
<b>Struktur und Gremien des DKTK</b> .....	<b>42</b>
<b>DKTK Standorte und assoziierte Partner</b> .....	<b>44</b>
<b>Finanzen und Personal</b> .....	<b>53</b>
<b>Abkürzungen</b> .....	<b>54</b>
<b>Impressum</b> .....	<b>55</b>

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.

*Titelbild:*

*Rechts: Kolorektalkarzinom mit PanCK+ Epithelzellen (cyan), Blutgefäßen (CD31+, rot), Kollagenfibrillen (grau) sowie Immuninfiltrat (Calprotectin/Neutrophile, magenta) und Makrophagen (CD68, gelb) (© AG Hartmann)*

*Unten: Invasives Mammakarzinom mit PanCK+ Epithelzellen (grün), Kollagenfibrillen (grau), Blutgefäßen (CD31+, rot) und Immuninfiltrat (CD68+/Makrophagen, gelb; CD8+ T-Zellen, magenta; CD14+ Monozyten, cyan) (© AG Hartmann)*

*Links: Invasives Lungenadenokarzinom mit Tumorzellen (EpCAM+, cyan), Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Expression (magenta) sowie Immuninfiltrat (CD3e/T-Zellen, gelb; CD14/Monocyten, grün), eingebettet in extrazellulärer Matrix (Kollagen 1A1, grau) sowie Blutgefäße (CD31+, rot) (© AG Hartmann)*

*Oben: Kolorektalkarzinom mit PanCK+ Epithelzellen (grün), Blutgefäßen (CD31+, rot) und Immuninfiltrat (CD68/Makrophagen, gelb; CD3e/T-Zellen, cyan) sowie Aktin der glatten Muskulatur (grau) und der Aminosäuretransporter ASCT2 (magenta) (© AG Hartmann)*

*Mitte: Tumorkrebszelle im Medizinmikroskop (© studioworkstock)*

# Vorwort



Das Deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung ist eine gemeinsame, langfristige Initiative des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF), der teilnehmenden Bundesländer und des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) als Kernzentrum. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sowie die forschenden Ärztinnen und Ärzte aus mehr als 20 onkologisch besonders ausgewiesenen Universitätskliniken und akademischen Forschungseinrichtungen bündeln an acht Standorten im DKTK seit zehn Jahren erfolgreich ihre Kräfte im Kampf gegen Krebserkrankungen. Als eines der sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) hat das DKTK den Anspruch, wichtige Fortschritte in der Prävention, Früherkennung, Diagnose und Behandlung der Volkskrankheit Krebs zu erreichen.

Sowohl die Gesellschaft als auch das Gesundheitssystem werden durch eine weiterhin starke Zunahme an Krebsneuerkrankungen, die besonders durch veränderte Lebensstil- und Umwelteinflüsse, aber auch durch eine allgemein steigende Lebenserwartung hervorgerufen werden, vor große Herausforderungen gestellt. Das DKTK bearbeitet dabei vorwiegend präklinische Forschungsthemen – das heißt an der Schnittstelle zwischen Grundlagenforschung und Klinik –, um eine möglichst zielgerichtete Übertragung der gewonnenen Erkenntnisse in die klinische Anwendung zu ermöglichen. Dieser Prozess wird als „Translation“ bezeichnet. Die beschriebenen Forschungsansätze unter Einbeziehung einer großen Bandbreite an Fach- und Methodenwissen, technologische Plattformen auf dem aktuellsten Stand der Technik und eine etablierte Kultur der Zusammenarbeit über Orts- und Disziplinengrenzen hinweg sind essentiell für eine personalisierte Onkologie. Besonders, da es sich bei der Erkrankung „Krebs“ um kein einheitliches Krankheitsbild, sondern je nach betroffenem Gewebe um eine Vielzahl an unterschiedlichen Ausprägungen und Tumoren handelt. Die Herangehensweise der Entwicklung und Erprobung neuer Strategien wurde auch im Jahr 2022 vom Wissenschaftlichen Beirat des DKTK besonders anerkannt.

Die Förderung einer Reihe weiterer wichtiger translationaler Forschungsprojekte wurde durch kompetitive Ausschreibungsrunden im DKTK Joint Funding-Programm erreicht. Seit 2012 sind bereits über 50 Joint Funding-Vorhaben unter Beteiligung von jeweils mindestens drei Partnerstandorten gestartet! Diese gemeinsamen Projekte bieten sowohl langjährig im DKTK Forschenden als auch neu hinzugekommenen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern an den Standorten eine wichtige Plattform zur Etablierung innovativer Forschungsansätze. Die Vernetzung der Nachwuchsforschenden verfolgt insbesondere die DKTK School of Oncology mit ihren umfassenden Aus- und Weiterbildungsangeboten.

Bei allen wissenschaftlichen Bemühungen ist es uns im DKTK stets wichtig, die Stimmen der Patientinnen und Patienten zu hören und deren Wünsche, Ideen und Anregungen in verschiedene Stadien des Forschungsprozesses mit einfließen zu lassen. Mit der Gründung des DKFZ/DKTK Patientenbeirats Krebsforschung wurde frühzeitig ein Grundstein hierfür gelegt und der Dialog mit den Patientenvertretenden wurde im Jahr 2022 fortgeführt.

Wir haben in einer Jubiläumsveranstaltung auf die Erfolge der vergangenen zehn Jahre und die zukünftigen Ziele geblickt. Ich möchte Sie einladen, im vorliegenden Jahresbericht mehr über die Entwicklungen im DKTK zu erfahren, und wünsche Ihnen eine anregende Lektüre.

**Prof. Dr. med. Dr. h. c. Michael Baumann**

Sprecher des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung

Es gibt etwa **500.000** Neuerkrankungen pro Jahr.

**65 %** der Patientinnen und Patienten  
überleben die nächsten 5 Jahre.

AUF EINEN BLICK

# Krebs in Zahlen

Bis 2030 steigt die  
Inzidenz um **20 %**.

Über **200.000** Menschen  
sterben pro Jahr an Krebs.

**305** vom DKTK im Jahr 2022  
finanzierte Stellen

Seit 2012 **13** DKTK Professuren,  
**3** DKTK assoziierte Professuren,  
**1** klinische Kooperationseinheit und  
**12** Nachwuchs- bzw. Juniorgruppen

Circa **5 Mio.** Bürgerinnen und Bürger  
in Deutschland leben mit oder  
nach einer Krebserkrankung.

**35 %** der Betroffenen sind  
20 bis 64 Jahre alt.

**10** Jahre seit der Gründung des DKTK

Über **1.000** Wissenschaftlerinnen und  
Wissenschaftler im Netzwerk

Etwa **150** DKTK School of Oncology Fellows

# DKTK in Zahlen

Mehr als **50** standortübergreifende Projekte im  
DKTK Joint Funding-Programm gefördert

**12** Mitglieder  
im Patientenbeirat Krebsforschung



(© AdobeStock/Vladimir Borovic)

## Brückenschlag zwischen Grundlagen- und klinischer Krebsforschung

### Über das DKTK

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, arbeiten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, Ärztinnen und Ärzte und Mitarbeitende von Zulassungsbehörden eng zusammen. Der Begriff „Krebs“ steht für eine Vielzahl an unterschiedlichen Erkrankungen, die immer durch Veränderungen im Erbgut von Zellen hervorgerufen werden. Diese Veränderungen können praktisch alle Gewebezelltypen 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 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)

An acht Partnerstandorten arbeitet das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg als Kernzentrum mit onkologisch besonders ausgewiesenen Forschungseinrichtungen und Kliniken in Translationszentren im DKTK zusammen. Die Förderung erfolgt institutionell über das DKFZ mit einer 90:10-Finanzierung durch den Bund und die beteiligten Länder. So wird eine langfristige Perspektive für die präklinischen und patientennahen Forschungsvorhaben gesichert. Um die enge Zusammenarbeit aller Standorte weiter 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 krebsrelevanter mo-

lekularer Veränderungen über die Entwicklung und Prüfung molekularer Biomarker für die Prävention und Diagnostik bis hin zur Vorbereitung früher klinischer Studien und der zukünftigen Anwendung neuer diagnostischer und therapeutischer Ansätze bei Patientinnen und Patienten. Beobachtungen aus der klinischen Praxis, beispielsweise die Entwicklung von Therapieresistenzen und das Wiederauftreten von Tumoren sowie die Metastasierung, werden im engen Austausch mit Klinikerinnen und Klinikern in die experimentelle Forschung 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 BILDGEBUNG

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. Die standortübergreifende, föderierte Infrastruktur der Klinischen Kommunikationsplattform (CCP) ermöglicht es der DKTK Gemeinschaft, klinische Daten von Krebspatientinnen und -patienten aus Forschungsprojekten sowie Informationen über Bioproben miteinander zu verknüpfen und für die Forschung unter Einhaltung höchster Datenschutzansprüche im DKTK zur Verfügung zu stellen. Diese Datensammlung detaillierter klinischer Verläufe von Tumorerkrankungen stellt eine der größten in Europa dar (weitere Informationen, s. Seite 22).

Die laufenden Entwicklungen der RadPlanBio(RadiationDose-Plan-Image/Biomarker-Outcome)-Plattform des DKTK fokussieren derzeit auf die FAIRifizierung von Daten (FAIR = Findability, Accessibility, Interoperability and Reusability) und die Mitwirkung in der LibreClinica-Gemeinschaft zur Bereitstellung eines der wenigen Open-Source-Systeme, die die Anforderungen der guten klinischen Praxis für die Durchführung klinischer Studien erfüllen. Im Bereich Bildgebung wurde die Joint Imaging Platform (JIP) um Funktionalitäten erweitert, die das föderierte Training von Modellen ermöglichen. Weitere zentrale Infrastrukturen sind Anlagen für die Produktion von Immuntherapeutika, Hochdurchsatz-Technologien für das Genomscreening zur Entschlüsselung des kompletten individuellen Tumorerbgenoms und große Rechenzentren für die Bioinformatik. Zudem wurde im Jahr 2022 die Strategische Initiative „DKTK Organoid-Plattform“ initiiert, mit dem Ziel, die Expertisen der acht Standorte zusammenzuführen und den Nutzen von aus Patientinnen und Patienten abgeleiteten Organoiden für die Krebsforschung zu untersuchen.

Das DKTK fördert die Ausbildung von Nachwuchsforscherinnen und Nachwuchsforschern in der translationalen Krebsforschung. In der DKTK School of Oncology lernen Nachwuchstalente, wissenschaftliche Aufgaben und klinische Anforderungen miteinander zu verknüpfen. Im Jahr 2022 fanden dafür unter anderem die „DKTK Young Academics Conference“ im Mai sowie Seminarreihen, Workshops und Symposien zu bestimmten Forschungsthemen, Techniken und Soft Skills statt (weitere Informationen s. Seite 30/31).

An den DKTK Standorten wurden seit der Gründung dreizehn gemeinsam mit dem DKFZ berufene DKTK Professuren, drei DKTK assoziierte Professuren, eine klinische Kooperations-



*Dr. Jovan Mircetic ist seit April 2022 neuer DKTK Juniorgruppenleiter am Partnerstandort Dresden (© Marie Brombach)*

einheit und zwölf Nachwuchs- bzw. Juniorgruppen etabliert. In Dresden trat Dr. Jovan Mircetic am 1. April 2022 die Stelle als DKTK Juniorgruppenleiter für Translationale Krebsforschung solider Tumore an.

Weitere neue strategische Berufungen erfolgten durch die Universitätsklinik im Bereich der translationalen Onkologie. Das DKTK schafft dadurch attraktive Karriereperspektiven in der präklinisch-translationalen medizinischen Forschung für Fachleute mit wissenschaftlicher und klinischer Erfahrung und stärkt deren Zusammenarbeit an der Schnittstelle zwischen Grundlagenforschung und klinischer Forschung.

### **Wo stehen wir? Highlights im Jahr 2022**

Zahlreiche innovative Ansätze der translationalen Krebsforschung konnten 2022 in standortübergreifenden präklinischen sowie studienbegleitenden und -vorbereitenden Forschungsprojekten weiterentwickelt werden. Im Jahresverlauf wurde die Förderung von sieben neuen Projekten im Rahmen des DKTK Joint Funding-Programms beschlossen. Darunter das studienbegleitende Forschungsprojekt MIMETIC („Monitoring the Immune Modulating Effects in CRAFT“), in dem durch den Einsatz modernster wissenschaftlicher Methoden ein umfassendes Verständnis der immunmodulierenden Eigenschaften von kombinierten zielgerichteten Immuntherapien gewonnen werden soll. Zudem konnten im Herbst sowohl die zehnte Ausschreibung in der Förderlinie UPGRADE zur Förderung translationaler Forschungsmodule, die auf klinischen Studien aufsetzen, als auch die elfte Ausschreibung in der Förderlinie INNOVATION zur Förderung neuer translationaler kollaborativer Forschungsprojekte auf den Weg gebracht werden (weitere Informationen s. ab Seite 27).

In der Sitzung des Wissenschaftlichen Beirats am 24. Oktober 2022 zeigten sich die Mitglieder ein Jahr nach der internen Evaluierung des DKTK sehr beeindruckt von den Fortschritten und empfahlen, den präklinisch-translationalen Forschungsfokus, die Kooperationen und die gemeinsamen Ressourcen weiter auszubauen und zu stärken. Der bisherige Vorsitzende Prof. Ulrik Ringborg sowie Prof. Sir Alex Markham wurden nach langjährigem Engagement verabschiedet. Prof. Elaine Mardis (Ins-

titute for Genomic Medicine at Nationwide Children's Hospital, Columbus, Ohio, USA) wurde in der Sitzung zur Vorsitzenden des Wissenschaftlichen Beirats gewählt. Das Gremium umfasst durch die Neubesetzung mit insgesamt fünf neuen Mitgliedern seitdem insgesamt elf Mitglieder (weitere Informationen s. Seite 43).



Erste nationale Konferenz Patient:innen als Partner der Krebsforschung am DKFZ: (v. l. n. r.) Prof. Michael Baumann (DKFZ), Prof. Angelika Eggert (Charité Berlin), Rainer Göbel (Moderation), Ulla Ohlms (PATH) und Dr. Klaus Schlüter (Vice President MSD SHARP & DOHME) während der Podiumsdiskussion zum Thema Krebsforschung in Deutschland – Überblick/Standort-Bestimmung (© dkfz.de)



Die Mitglieder des Wissenschaftlichen Beirats und des Lenkungsausschusses verabschiedeten bei der Sitzung am 24. Oktober 2022 den bisherigen Vorsitzenden Prof. Ulrik Ringborg (links) sowie Prof. Sir Alex Markham (rechts) nach langjährigem Engagement (© J. Jung / DKTK)

Die „Nationale Dekade gegen Krebs“ rief in ihrem vierten Jahr die „Allianz für Patienteneinbindung in der Krebsforschung in Deutschland“ aus und legte damit ihren Schwerpunkt auf das Thema Patientenpartizipation. Im Herbst fand die erste von Patientenvertreterinnen und -vertretern organisierte nationale Konferenz **Patient:innen als Partner der Krebsforschung** unter dem Motto „Lernen. Kooperieren. Verändern“ in Heidelberg am DKFZ statt. Der Patientenbeirat Krebsforschung von DKFZ und DKTK, bestehend aus zwölf Mitgliedern, traf sich 2022 zu den Themen „Rolle des Patientenbeirats Krebsforschung“ und „Transfer von Forschungsergebnissen in Gesellschaft, Gesundheitssystem und Wirtschaft“. Auch innerhalb der Arbeitsgruppe „Patient:innenbeteiligung“ der Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung (DZG) wurde eine Kommunikationskampagne erstellt, die die Bedeutung der Patientenbeteiligung erklärt – und dabei speziell, welches Potenzial datengetriebene Forschung hat.

# 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

NCT STANDORTE

Patientenbeiräte an allen Standorten

ALLIANZ

DES STRATEGIEKREISES FÜR PATIENTENBETEILIGUNG IN DER KREBSFORSCHUNG. MEHR ALS 83 EINRICHTUNGEN BETEILIGEN SICH.

Forschung fördern

Förderung präventiv-ändernder Studien

Digitale Fortschritts-Hubs Gesundheit

Früherkennung und Prävention von Leberkrebs

Neue Ansätze für Datenanalyse und Datenstellen

NDR Modellregion

Tumorheterogenität, Klonale Tumorevolution, Therapieresistenz

Grand Challenge

Risiko-adaptierte Krebsfrüherkennung

10

GROßE BMBF-FÖRDERRICHTLINIEN

Patienteneinbindung bei Begutachtungen von BMBF-Fördermaßnahmen ist Standard.

NATIONALE DEKADE GEGEN KREBS

Bundesministerium für Bildung und Forschung



Die Arbeitsgruppe von Prof. Jens Siveke am Partnerstandort Essen/Düsseldorf erforscht unter anderem das duktale Adenokarzinom des Pankreas (PDAC). Im Jahr 2022 analysierte sie beispielsweise gemeinsam mit weiteren Forschenden die häufigsten PDAC-Vorläuferläsionen umfassend morphogenetisch, was neue Ansätze zur Früherkennung dieser extrem bösartigen Tumorerkrankung eröffnet. (© AG Siveke)

Innerhalb der „Nationalen Dekade gegen Krebs“ wurde zudem der laufende Prozess zur Ausweitung des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT) um die vier neuen Standorte Berlin, SüdWest (Tübingen/Stuttgart-Ulm), WERA (Würzburg mit den Partnern Erlangen, Regensburg und Augsburg) und West (Essen/Köln) weiter vorangebracht. Zusammen mit dem ebenfalls im Aufbau begriffenen Nationalen Krebspräventionszentrum (NCPC) in Heidelberg werden DKTK und NCT die Ausbildung eines translationalen Krebsforschungskontinuums ermöglichen. Die etablierte Struktur des DKTK und seines Kernzentrums DKFZ werden hier wichtige Kooperationsmöglichkeiten eröffnen und die Interaktion mit den Partnern synergistisch befördern.

Im Jahr 2022 entstanden im Rahmen des DKTK mehr als 1.400 wissenschaftliche Publikationen. Die Leistungen des DKTK spiegeln sich außerdem in renommierten Preisen für DKTK Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler wider, darunter beispielsweise der Deutsche Krebshilfe Preis (weitere Informationen s. Seite 40). Die folgenden Kapitel geben einen Einblick in neue Erkenntnisse und Forschungshighlights im DKTK für die Früherkennung, Diagnose und Therapie von Krebs. Beispielsweise wurden neuartige bispezifische CD28-Antikörper zur Verstärkung der T-Zell-Antitumor-Immunität bei Prostatakrebs entwickelt. Des Weiteren konnten Forschende einen Mechanismus aufdecken, bei welchem die infolge einer Chemotherapie absterbenden Darmkrebszellen aktiv dazu beitragen, dass ihre benachbarten Tumorzellen weiter überleben können. Mittels Künstlicher Intelligenz gelang einem standortübergreifenden Forschungsteam anhand der Analyse von DNA-Methylierungsmustern ein Durchbruch in der Diagnostik von Tumoren der Nasenhöhle und Nasennebenhöhle. Im Bereich der Radioonkologie wurden Biomarker erfolgreich weiterentwickelt, mit denen die Strahlenempfindlichkeit einzelner Kopf-Hals-Tumoren von Patientinnen und Patienten vorhergesagt und die Strahlentherapie individuell angepasst werden kann. In einem weiteren Projekt konnte ein präklinisches Modell für Leukämie entwickelt werden, das die Entstehung erworbener Therapieresistenz im lebenden Organismus nachstellt und damit einen wichtigen

Beitrag zur Entwicklung von besseren, patientenspezifischen Behandlungsmethoden für resistente Tumoren leistet (weitere Informationen s. ab Seite 12).

Die Abteilung Radiopharmakaentwicklung des DKTK am Partnerstandort Freiburg startete gemeinsam mit dem Freiburger Biotec-Unternehmen 4HF eine Zusammenarbeit im Bereich innovativer nuklearmedizinischer Therapiekonzepte. In den kommenden Jahren wollen die Forschenden innovative neue Wirkstoffe für die nuklearmedizinische Behandlung von Lungen- und Prostatakarzinomen identifizieren. Die Präparate sollen dann über Infrastrukturen des DKTK und der Klinik für Nuklearmedizin am Universitätsklinikum Freiburg bis hin zur klinischen Anwendung entwickelt werden. Das Förderprogramm Invest BW unter Federführung des Wirtschaftsministeriums Baden-Württemberg unterstützt dieses Vorhaben mit Drittmitteln.

Im Herbst fand bereits zum dritten Mal der vom Heidelberger MASTER-Team organisierte HARPOON (HARmonization of Reporting in PrecisiOn Oncology)-Workshop zur Harmonisierung molekularer Tumorboards statt. Der Workshop bot eine Plattform für den Erfahrungsaustausch und die intensive Vernetzung von Präzisionsonkologie-Programmen und molekularen Tumorboards in Deutschland.

Da seit der Gründung des DKTK mittlerweile zehn Jahre vergangen sind, fand am 19. Mai 2022 eine Festveranstaltung in Berlin statt. Unter dem Motto „10 Jahre Forschen für Gesundheit“ feierte das DKTK gemeinsam mit den drei weiteren Jubiläums-DZG, dem Deutschen Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK), dem Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) und dem Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL), mit zahlreichen Gästen aus Politik und Wissenschaft: Bundesforschungsministerin Bettina Stark-Watzinger, die hessische Wissenschaftsministerin Angela Dorn, der Berliner Gesundheitsstaatssekretär Dr. Thomas Götz, die ehemalige Bundesforschungsministerin Dr. h. c. mult. Annette Schavan, Prof. Christian Drosten sowie BioNTech-Mitbegründerin und -Medizinvorständin sowie DKFZ-Abteilungsleiterin Prof. Özlem Türeci gratulierten digital per Videobotschaft oder auch persönlich während der Veranstaltung. Teil des Programms waren Talkrunden, in denen Nachwuchsforschende der Zentren sowie die Vorstandssprecherinnen und -sprecher der vier DZG mit der Moderatorin über die Arbeit in den DZG, die translationalen Forschungserfolge des vergangenen Jahrzehnts sowie zukünftige Wünsche und Ziele sprachen.



Gruppenfoto der Vortragenden auf der DZG-Zehnjahresfeier am 19. Mai 2022 (© DZG)

Ein wichtiges Vorhaben konnten die DZG in 2022 mit dem DZG-Innovation Fund (DZGIF) bereits erfolgreich umsetzen. Für dieses gemeinsame Instrument zur Förderung DZG-übergreifender Forschungsvorhaben können sich Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler unter Beteiligung von mindestens drei DZG für ein bestimmtes Themengebiet mit einem Projekt bewerben. In der ersten Ausschreibungsrunde zum Thema „Zell- und Gentherapie“ hatten sich Forschende vom DKTK und vier weiteren DZG zusammengeschlossen und erfolgreich einen Antrag eingereicht. Zudem wurde eine zweite Ausschreibung für 2023 zum Thema „Mikrobiom“ verabschiedet (weitere Informationen zur Zusammenarbeit der DZG s. Seite 35).

### COVID-19 und Krebsforschung

Der wissenschaftliche Austausch innerhalb und zwischen den acht Standorten fand 2022 virtuell, in zunehmendem Maße aber auch in hybriden Formaten und wieder in Präsenz statt. Dies erlaubte den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des DKTK die direkte persönliche Interaktion zur Fortführung ihrer Aktivitäten. Veranstaltungen einzelner Standorte fanden ebenfalls in unterschiedlichen Formaten statt und ermöglichten die Teilnahme anderer Standorte. Innerhalb der DKTK School of Oncology wurden vor allem Symposien und Vorträge virtuell durchgeführt. Die jährliche Cancer Core Europe Summer School in Translational Cancer Research im Oktober 2022 fand erstmals wieder vor Ort in Portugal statt.

Zu Beginn der Pandemie startete das DKTK die Strategische Initiative „Immunreaktionen auf SARS-CoV-2 in Tumorpatienten“ unter Beteiligung von vier DKTK Partnerstandorten. Im Jahr 2022 wurde das Projekt abgeschlossen. Unter anderem wurde die Antikörperbildung und T-Zell-Antwort gegen verschiedene Varianten von SARS-CoV-2 bei 60 Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Erkrankungen, insbesondere Lymphomen und Multiplem Myelom, nach drei Impfungen mit einem der zugelassenen COVID-19-Impfstoffe untersucht. Dabei konnten die Forschenden unter anderem zeigen, dass auch in Patientinnen und Patienten, die keine Antikörper nach den Impfungen ge-



An der Cancer Core Europe Summer School in Translational Cancer Research Teilnehmende im Oktober 2022 in Portugal (© DKFZ/NCT Heidelberg)

bildet hatten, eine SARS-CoV-2-spezifische T-Zell-Antwort induziert werden konnte und somit ein Schutz gegen schwere Verlaufsformen von COVID-19 bei dieser Patientengruppe besteht.

Auch an den einzelnen Standorten wurden Forschungsprojekte zu SARS-CoV-2 weiter vorangetrieben, da an Krebs erkrankte Menschen bei einer Infektion mit dem Coronavirus ein erhöhtes Risiko für schwere Verläufe einer COVID-19-Erkrankung haben. Beispielsweise zeigte ein Heidelberger Team in einer klinischen Studie, dass die Corona-Impfung für Menschen mit Krebs während einer Behandlung mit sogenannten „Immun-Checkpoint-Inhibitoren“ – oft verkürzt als „Immuntherapie“ bezeichnet – mit keinen besonderen Risiken verbunden ist. Dieses Ergebnis unterstützte die Impfpfempfehlung des Robert Koch-Instituts.

Die unter dem Dach des Netzwerks Universitätsmedizin (NUM) gestartete Initiative RACOON (RAdiological COoperative Network zur COVID-19-Pandemie) hat an allen teilnehmenden deutschen Universitätskliniken erfolgreich Instanzen der DKTK JIP für die strukturierte Erfassung radiologischer Daten von COVID-19-Fällen installiert. Im seit 2021 vom BMBF geförderten RACOON-COMBINE-Projekt werden mittlerweile auf Basis dieser Infrastruktur weiterführende radiologische Forschungsfragen bearbeitet, für welche die JIP eine wichtige Komponente für die förderierte Entwicklung und Anwendung von Methoden der künstlichen Intelligenz im Netzwerk darstellt.



(© AdobeStock / eplistera)

## 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 zu entwickeln. 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 der molekularen Regulation bei Krebs. Dazu gehören das funktionelle Verständnis der Auswirkungen genetischer und epigenetischer Veränderungen, die Signalverarbeitung in der Krebszelle, die Kommunikation von Krebszellen miteinander und mit Zellen in der Mikroumgebung und insbesondere des Immunsystems sowie die Rolle von Krebsstammzellen. Hauptziel des Programms ist es, mechanistische Hypothesen der Krebsbiologie zu generieren, zu überprüfen und dadurch neue Einsichten in die molekularen Mechanismen der Tumorentstehung und des Therapieansprechens zu gewinnen. Damit werden die Achillesfersen der verschiedenen Krebserkrankungen aufgespürt, anhand deren sich besonders vielversprechende diagnostische und therapeutische Ansätze in enger Zusammenarbeit mit den weiteren DKTK Forschungsprogrammen entwickeln lassen.

**Programmkoordination:**

**Prof. Sven Diederichs (Standort Freiburg)**

Prof. Björn Scheffler (Standort Essen/Düsseldorf)

Prof. Dieter Saur (Standort München)

■ laufendes Projekt    ✓ Ziel erreicht

- **Entwicklungen 2022**
- ✓ Selektive Multi-Kinase-Hemmung sensibilisiert mesenchymalen Bauchspeicheldrüsenkrebs für eine Immun-Checkpoint-Blockade durch Remodellierung der Mikroumgebung des Tumors
- ✓ Entzündliche Fibroblasten vermitteln Resistenz gegen eine neoadjuvante Therapie bei Rektumkarzinom
- ✓ Identifizierung von proteogenomischen Subtypen der akuten myeloischen Leukämie
- ✓ Entschlüsselung der bidirektionalen Tumor-Wirt-Interdependenz beim Glioblastom durch räumlich aufgelöste Multi-Omics
- Konzeptentwicklung zur Initiierung der Strategischen Initiative DKTK Organoid-Plattform



## Ziele 2023

- Umfassende funktionelle Charakterisierung des Einflusses und der prädiktiven Bedeutung von Mutationen in Krebsgenen auf das Therapieansprechen
- Einsatz von genetischen und PDX-Mausmodellen, Organoid- und Co-Kulturmodellen zur Charakterisierung des Zusammenspiels von Tumor, Mikroumgebung und Immunsystem mit Fokus auf deren Einfluss auf das Therapieansprechen u. a. bei Immuntherapien
- Turning big data into smart data: Erhebung und Nutzung von genomischen, epigenomischen, transkriptomischen, proteomischen und metabolomischen Daten auch auf Einzelzellebene – zum Verständnis der molekularen Signalwege und Mechanismen bei Krebs
- Schwerpunktbildung im Bereich funktionelle Genomik zur umfassenden Charakterisierung genetischer Aberrationen im hohen Durchsatz im Hinblick auf deren Einfluss auf das Therapieansprechen
- Entwicklung von Medikamentenkombinationen zur Verhinderung oder Überwindung der Resistenz gegen zielgerichtete Therapien

## Forschungshighlight 2022

### Darmkrebs – wie sterbende Krebszellen Nachbar-Tumorzellen zum Überleben anleiten

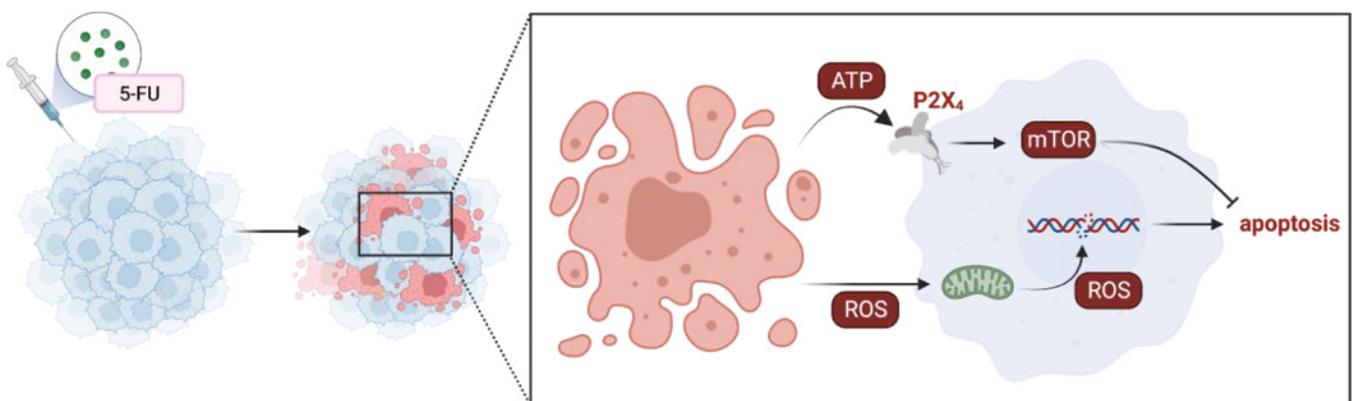
Eine der großen Hürden in der Krebstherapie ist die Ausbildung von Resistenzen gegen anfänglich wirksame Therapien. Ein Forschungsteam des DKTK Partnerstandorts Frankfurt/Mainz unter der Leitung von Prof. Florian Greten, Direktor des Georg-Speyer-Hauses und Leiter des LOEWE-Zentrums Frankfurt Cancer Institute, hat einen Mechanismus aufgedeckt, wie es bei Darmkrebs zur Resistenz gegen eine Chemotherapie kommt.

Diesen Weg könnte man als „perfide“ bezeichnen: Die von der Chemotherapie getroffenen, absterbenden Krebszellen senden eine Art Anleitung an ihre benachbarten Krebszellen – ein Signal, durch welches die Nachbarzellen ihre Signalkaskaden so umprogrammieren, dass sie der Chemotherapie widerstehen und überleben. Dieses Signal wird in Form des zellulären Energieträgers ATP (Adenosintriphosphat) von den sterbenden Zellen ausgesendet und wirkt in diesem Kontext als Botenstoff. Es bindet an den Rezeptor P2X<sub>4</sub>, aktiviert ein starkes Überlebenssignal und hebt damit das Zelltodsignal, das von der Chemotherapie ausgeht, auf. Wird diese Kommunikation unterbunden, z. B. durch Hemmung des P2X<sub>4</sub>-Rezeptors, sprechen die Tumoren in präklinischen Modellen um ein Vielfaches besser auf die Chemotherapie an. Greten erläutert: „Wir waren überrascht zu sehen, dass die sterbenden Tumorzellen aktiv daran mitwirken, ihren Nachbarn bei einem therapeutischen ‚Angriff‘ das Überleben zu gewährleisten. Gleichzeitig sehen wir die Möglichkeit, durch die Unterbrechung der Kommunikation zwischen den Zellen auch bei Patientinnen und Patienten in der Standardtherapie eine Verbesserung zu erzielen.“

Bei dem beteiligten Signalweg handelt es sich um den bereits gut untersuchten mTOR-Signalweg. Dieser kann in Laborexperimenten mit Rapamycin, einem Stoff, der bereits für bestimmte Krankheiten als Medikament zugelassen ist – jedoch auch Nebenwirkungen zeigt –, gehemmt werden. Um diese Wirkung zukünftig für Darmkrebspatientinnen und -patienten nutzen und weiter verbessern zu können, testen die Forschenden gemeinsam mit Industriepartnern einen weiteren hochspezifischen Hemmstoff für den P2X<sub>4</sub>-Rezeptor. Insgesamt verfolgt das Forschungsteam damit das Ziel, aus diesem Ansatz eine neue Therapieoption für das bislang schlecht behandelbare fortgeschrittene Kolorektalkarzinom zu entwickeln.

#### Weitere Informationen:

Schmitt M, Ceteci F, Gupta J et al. Colon tumour cell death causes mTOR dependence by paracrine P2X<sub>4</sub> stimulation. *Nature*. 2022;612(7939):347-353.



Chemotherapie-induziertes Zellsterben führt in benachbarten Tumorzellen zu durch reaktive Sauerstoffspezies (engl. reactive oxygen species, ROS) vermittelten Zelltod – auch Apoptose (engl. apoptosis) genannt. Gleichzeitig kann extrazelluläres Adenosintriphosphat (ATP), welches durch die Chemotherapie freigesetzt wird, über den P2X<sub>4</sub>-Rezeptor das Protein mTOR (Abk. für engl. mammalian target of Rapamycin) aktivieren und dem pro-apoptischen Signalweg in den Nachbarzellen entgegenwirken. Eine Hemmung von mTOR oder P2X<sub>4</sub> führt somit zum Absterben benachbarter Tumorzellen, die nicht durch die Chemotherapie eliminiert wurden. (© F. Greten)



(© AdobeStock / yepifanovahlen)

## 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 hochaggressiv 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 Biopsies“), 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 können. Bei der Krebsprävention liegt der derzeitige Schwerpunkt auf der Weiterentwicklung von Screening-Methoden zur Früherkennung von Darmkrebs.

### Programmkoordination:

**Prof. David Capper (Standort Berlin)**

Prof. Thomas Oellerich (Standort Frankfurt/Mainz)

Prof. Hermann Brenner (Kernzentrum Heidelberg)

■ laufendes Projekt    ✓ Ziel erreicht

### Entwicklungen 2022

- Erfolgreiche Weiterführung der Joint Funding-Projekte MTBA zur Harmonisierung der Molekularen Tumorboards (MTBs) und EXLIQUID zur Harmonisierung von Flüssigbiopsie-Verfahren
- Harmonisierung der Ansätze von MTBs im gesamten DKTK, gemeinsam mit dem NCT
- ✓ Start eines Modellversuchs zur Kostenerstattung für INFORM-Analysen durch einige deutsche Krankensversicherer
- ✓ Identifizierung epigenetischer Biomarker für die Klassifizierung und Prognose von zahlreichen Tumorklassen
- Etablierung von Long-Range-Sequenziermethoden zur Identifizierung von Strukturvarianten und zur Schnell-diagnostik
- Einführung der DNA-Methylierungs-basierten Tumorklassifizierung in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen



## Ziele 2023

- Entschlüsselung der klonalen Architektur der akuten myeloischen Leukämie (AML) mit Hilfe von Einzelzell-technologien
- Proteogenomische Charakterisierung verschiedener Tumorentitäten
- Identifizierung von Unterschieden in der Zusammensetzung von Immunzellen auf der Grundlage unterschiedlicher Tumor-Ätiologie und Genomik
- Bestimmung der Zusammensetzung der immunologischen Mikroumgebung bei Leberzellkarzinom (HCC) mit Hilfe von breit angelegter, hochmultiplexer räumlicher Immunprofilierung
- DNA-Methylierungsprofilierung von Primärtumoren und fortgeschrittenen Tumoren zur Analyse epigenetischer Veränderungen auf ihren möglichen prädiktiven Wert
- Entwicklung eines In-vitro-Diagnostikums auf der Grundlage der metabolischen Signatur des Pankreas-karzinoms
- Weiterentwicklung von Long-Range-Sequenziermethoden zur intraoperativen Diagnosestellung

## Forschungshighlight 2022

### Nasenhöhlenkrebs: KI ermöglicht Durchbruch in der Diagnostik

Tumoren in der Nasenhöhle und der Nasennebenhöhle umfassen ein sehr breites Spektrum mit vielen Tumorarten. Diese sind schwer zu diagnostizieren, da sie oft kein spezifisches Muster oder Erscheinungsbild aufweisen. Besonders gilt dies für die sogenannten sinusalen undifferenzierten Karzinome (SNUCs). Einem Team um Dr. Philipp Jurmeister und Prof. Frederick Klauschen vom Pathologischen Institut der LMU München sowie Prof. David Capper von der Charité – Universitätsmedizin Berlin ist es gelungen, die Diagnostik entscheidend zu verbessern und diese Tumoren zuverlässig zu unterscheiden.

Dazu arbeiteten die Forschenden mit einem Tool für Künstliche Intelligenz (KI), das die Tumoren auf Basis chemischer DNA-Modifikationen, die eine entscheidende Rolle bei der Regulation der Genaktivität spielen, zuverlässig unterscheidet. Dazu gehört auch die DNA-Methylierung, bei der DNA-Bausteine mit einer zusätzlichen Methylgruppe versehen werden. Dank einer



Methylierungs-Array (vorn), das im Rahmen der aktuellen Studie genutzt wurde. Dahinter die bislang standardmäßig verwendete Methode: Gewebeschnitte. (© LMU / Philipp Jurmeister)

umfangreichen internationalen Kooperation konnten die DNA-Methylierungs-Muster von fast 400 Tumoren in Nasen- und Nasennebenhöhle erfasst werden.

Für die Analyse der Methylierungsdaten entwickelten die Forschenden in enger Kooperation mit der Arbeitsgruppe Machine Learning von Prof. Klaus-Robert Müller, Technische Universität Berlin und Berlin Institute for the Foundation of Learning and Data (BIFOLD), ein KI-Modell, das die Tumoren verschiedenen Klassen zuordnet. „Methoden des maschinellen Lernens sind dabei aufgrund der großen Datenmenge unerlässlich“, erklärt Jurmeister. „Um tatsächlich Muster zu erkennen, mussten wir in unserer Studie mehrere Tausend Methylierungspositionen auswerten.“

Es zeigte sich deutlich, dass die mit den bislang verfügbaren Methoden nicht unterscheidbaren SNUCs anhand ihres DNA-Methylierungs-Musters in vier Gruppen eingeteilt werden können. Die Forschenden konnten dies beispielweise anhand des Proteinprofils bestätigen. „Diese Ergebnisse sind auch klinisch relevant, da die Patientinnen und Patienten der vier unterschiedlichen Gruppen verschiedene Prognosen haben“, so Jurmeister. „Auf der Basis der molekularen Eigenschaften der Gruppen könnten zukünftig gezielt neue Therapieansätze entwickelt werden. Der Algorithmus wird bereits in München und Berlin sowie in kooperierenden internationalen Instituten wie der New York University in der experimentell-klinischen Diagnostik zur Klassifizierung von SNUCs eingesetzt.“

#### Weitere Informationen:

Jurmeister P, Glöß S, Roller R et al. (2022) DNA methylation-based classification of sinonasal tumors. Nat Commun. 2022;13(1):7148. Published 2022 Nov 28.



(© Carina C. Kircher/DKFZ)

## Zielgerichtete Therapien

Im DKTK Forschungsprogramm Zielgerichtete Therapien werden molekulare Pfade und Zielstrukturen untersucht, an denen Krebsmedikamente ansetzen können. Ziel ist es anschließend, diese neuen Medikamente und Therapieansätze, kombiniert mit den entsprechenden Biomarkern, 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 sowie Molekulare Diagnostik, Früherkennung und Biomarkerentwicklung zusammen. Es deckt beide Forschungsrichtungen ab: vom Modell zum Patienten (*forward translation*) und vom Patienten zurück zu verbesserten Modellen (*reverse translation*). Im letzteren Fall ist eine erneute Prüfung und Weiterentwicklung im Labor wichtig, um zu untersuchen, warum ein Medikament nur bei einem Teil der Patientinnen und Patienten anschlägt. Durch den Einsatz patientenspezifischer Zellkultur- und Tiermodelle liefert dieses Forschungsprogramm zudem die für eine Zulassung einer klinischen Studie erforderlichen umfangreichen Datenpakete, um neue molekulare Therapieansätze, bevorzugt auch die wissensbasierte Kombination mehrerer Wirkstoffe, bei Patientinnen und Patienten zu prüfen. Zum Einsatz kommen dabei neuartige, optimierte Studiendesigns, um die wirksamsten Therapien schneller zu identifizieren.

### Programmkoordination:

**Prof. Stefan Pfister (Kernzentrum Heidelberg)**  
 Prof. Jens Siveke (Standort Essen/Düsseldorf)  
 Prof. Stefan Knapp (Standort Frankfurt/Mainz)

■ laufendes Projekt    ✓ Ziel erreicht

- **Entwicklungen 2022**
  - Ausweitung der verfügbaren PDX- und PDO-Modelle für das genetische und pharmakologische Screening und die Untersuchung von Therapieresistenz inkl. präklinischer Modelle für Wechselwirkungen zwischen Krebs und Tumormikroumgebung/Immunzellen
  - Ausweitung des Arbeitsablaufs in INFORM auf (phospho)proteomische Analysen und deren Integration in die klinische Entscheidungsfindung und Entwicklung des internen Softwaresystems Knowledge Connector, das molekulare und klinische Daten aus dem MASTER-Programm mit Wissensdatenbanken der Präzisionsonkologie integriert und visualisiert
  - ✓ Verstetigung der präklinischen Plattform ITCC-P4, eines Innovative-Medicines-Initiative-2(IMI2)-Projekts, in eine gGmbH mit Sitz in Heidelberg unter Beteiligung von 15 akademischen Partnern und drei Contract Research Organizations (CRO) aus ganz Europa



## Ziele 2023

- PROTAC(PROteolysis TArgeting Chimeras)-Evaluierung in *In-vivo*-Krebsmodellen (z. B. Aurora A, ITK, CK1d/e, MLLT1/3, LIMK1/2, MYC interacting proteins)
- Exom-Sequenzierung vs. Gen-Panel-Sequenzierung – Auswirkungen auf die diagnostische Bewertung für die Präzisionsmedizin in der Onkologie
- Fortführung der Wirkstoffforschungsprogramme (z. B. BET/HDAC, AKT, ALC1; Ziele der Mikroumgebung). Partnerschaft mit führenden Unternehmen der medizinischen Chemie (DKFZ BAYER-Allianz) für Hochdurchsatz-Wirkstoffscreens

## Forschungshighlight 2022

### Neue therapeutische Angriffspunkte in resistenten Leukämiezellen

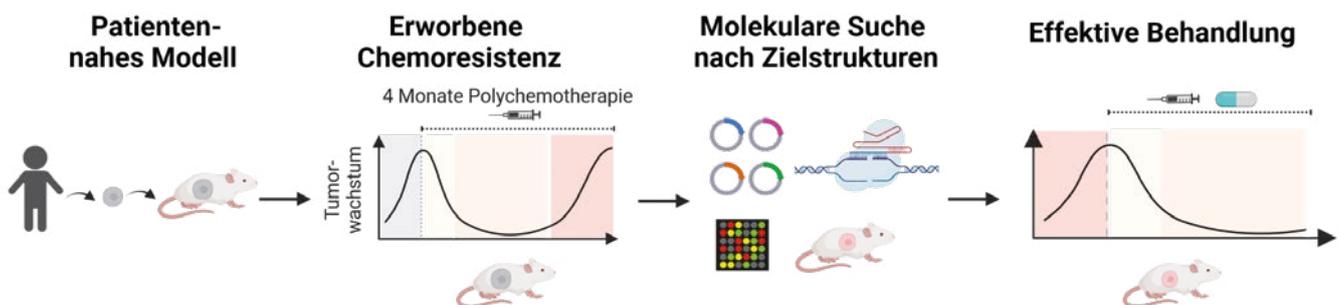
Leukämie oder Blutkrebs, der besonders häufig auch bei Kindern auftritt, entsteht aus entarteten Vorläuferzellen des blutbildenden Systems. Trotz der Entwicklung neuer, zielgerichteter Therapien ist die konventionelle Chemotherapie immer noch der wichtigste Bestandteil der Behandlung. Allerdings wird die Heilung der Patientinnen und Patienten oft durch die Ausbildung von Resistenzen unmöglich gemacht. „Die zugrunde liegenden Mechanismen der Chemo-Resistenz in Leukämiezellen sind bislang nur unzulänglich verstanden“, erklärt Prof. Irmela Jeremias, DTKK Wissenschaftlerin am Standort München. Um diesem Phänomen auf den Grund zu gehen, haben Forschende ihrer Arbeitsgruppe „Apoptose in hämatopoietischen Stammzellen“ am Helmholtz Zentrum München ein präklinisches Modell entwickelt, das die Entstehung erworbener Therapieresistenz im lebenden Organismus nachstellt (1). Um die klinische Situation im Patienten so naturgetreu wie möglich widerzuspiegeln, wurden Tumorzellen von Leukämie-Patientinnen und

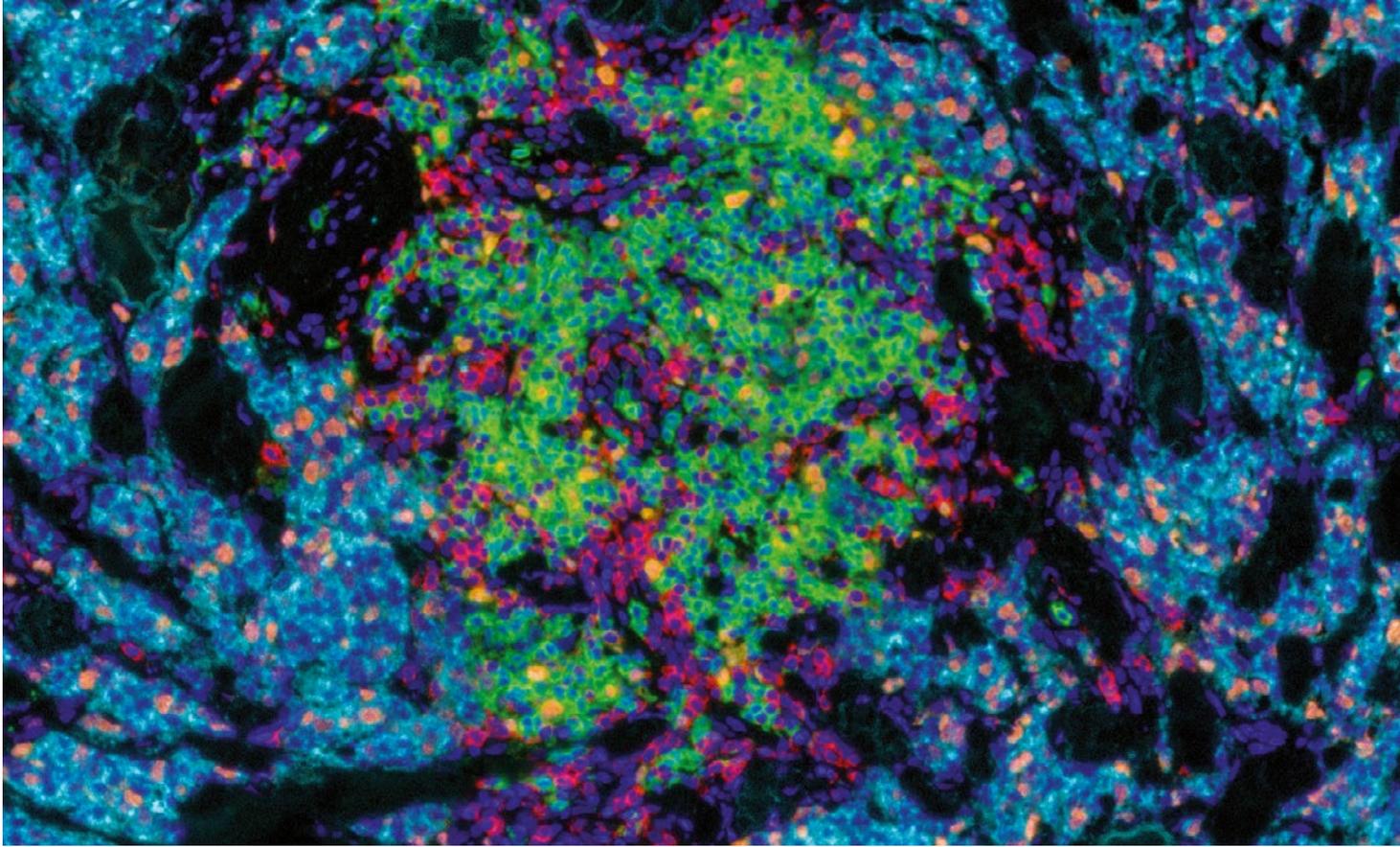
-Patienten in Mäuse transplantiert. Zuvor wurden diese Zellen mittels Lentiviren so manipuliert, dass die Krankheitsausbreitung und das Therapieansprechen in den Tieren präzise über Bildgebungsverfahren verfolgt werden konnten (2).

Nun wurden die Tiere in einem neuartigen Ansatz über mehrere Monate mit einer gängigen Chemotherapie behandelt, gegen die sie im Verlauf der Therapie eine Resistenz entwickelten – ähnlich, wie es in Patientinnen und Patienten geschieht. Die resistenten Tumorzellen zeigten viele unterschiedliche genetische Veränderungen von großer Heterogenität. Mit Hilfe der daraus resultierenden veränderten Expressionsmuster und durch genetische Manipulation unter Einsatz der sogenannten „Genschere“ haben die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler mehrere Gene verifiziert, die bei der Ausbildung von Chemo-Resistenz eine wichtige Rolle spielen. Anschließend stellten sie die translationale Relevanz ihrer Erkenntnisse unter Beweis: Durch die medikamentöse Hemmung eines der zuvor identifizierten „Resistenzgene“ konnten sie die Tumorresistenz aufheben und so eine drastische Reduktion der Tumorlast in den behandelten Mäusen bewirken, die die gleiche Chemotherapie erhielten, gegen die sie zuvor eine Resistenz entwickelt hatten. Die Forschenden sind überzeugt, dass das neue, präklinische Modell in Zukunft einen wichtigen Beitrag zur Entwicklung von besseren, patientenspezifischen Behandlungsmethoden für resistente Tumoren leisten kann.

#### Weitere Informationen:

- (1) Wirth AK, Wange L, Vosberg S et al. In vivo PDX CRISPR/Cas9 screens reveal mutual therapeutic targets to overcome heterogeneous acquired chemo-resistance. *Leukemia*. 2022;36(12):2863-2874.
- (2) Vick B, Rothenberg M, Sandhöfer N et al. An Advanced Preclinical Mouse Model for Acute Myeloid Leukemia Using Patients' Cells of Various Genetic Subgroups and In Vivo Bioluminescence Imaging. *PLOS ONE*. 2015;10(3):e0120925.





*Multiplex Immunohistochemie: Die Abbildung zeigt Tertiäres Lymphatisches Gewebe (TLS) in einem Merkelzell-Karzinom. Die Tumorzellen sind cyan, B-Zellen grün und T-Zellen rot gefärbt. Die Zellkerne sind in Blau zu erkennen, wobei sich teilende Zellen zusätzlich orange erscheinen. Dies ist ein typisches Zeichen für B-Zellen in TLS und zeigt, dass die Tumorzellen stark proliferieren. Die Anwesenheit von TLS in Tumoren geht oft mit einem besseren Ansprechen auf eine Immuntherapie einher. (© AG Becker)*

## Krebsimmuntherapie

Das Immunsystem des Menschen kann grundsätzlich Krebszellen erkennen und sie beseitigen. Bei Patientinnen und Patienten mit einer Krebserkrankung versagt dieser Abwehrmechanismus häufig. Aber das Prinzip lässt sich dennoch therapeutisch nutzen: Im DKTK Programm Krebsimmuntherapie untersuchen Krebsforscherinnen und -forscher mit unterschiedlichen Ansätzen, wie das körpereigene Immunsystem bei seinem Kampf gegen den Krebs unterstützt werden kann.

Die Forschenden konzentrieren sich dabei auf die Entwicklung innovativer und passgenauer Krebsimpfstoffe, Zelltherapien mit verschiedenen Immunzellen, wie zytotoxischen T-Zellen und natürlichen Killerzellen, Tumorantigen-spezifische Antikörper sowie auf Mechanismen, die ein Entkommen der Tumorzellen aus der Überwachung durch das Immunsystem – in der Fachsprache als Immune Escape bezeichnet – verhindern. Weitere Forschungsschwerpunkte sind die Weiterentwicklung der klinisch bereits erfolgreich eingesetzten 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 zunehmend Interaktionen mit den anderen DKTK Forschungsprogrammen.

### Programmkoordination:

**Prof. Jürgen Becker (Standort Essen/Düsseldorf)**

Prof. Gerald Willimsky (Standort Berlin)

Prof. Helmut Salih (Standort Tübingen)

■ laufendes Projekt    ✓ Ziel erreicht

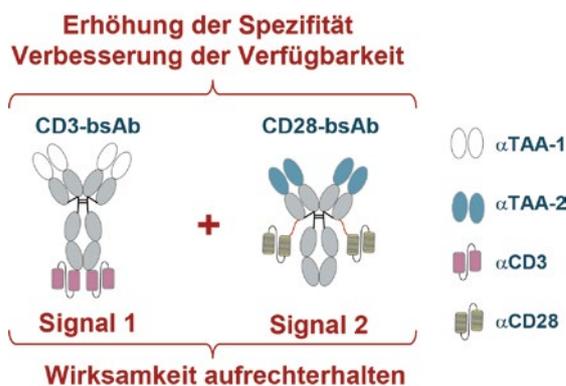
### Entwicklungen 2022

- Entwicklung modularer, anpassbarer und flexibler Adapterplattformen für chimäre Antigenrezeptoren (CAR) mit den Bezeichnungen UniCAR und RevCAR für die hochspezifische zelluläre Immuntherapie
- ✓ Entdeckung, dass Patientinnen und Patienten, die auf eine Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren ansprachen, ein diverses T-Zell-Rezeptor-Repertoire aufwiesen
- ✓ Next-Generation-Immunoepitomidomik zur Identifizierung natürlich präsentierter tumorassoziierter Antigene von Neoepitopen (tumorspezifischen Mutationen, Genfusionen und nicht kanonischen Transkripten), kryptischer Peptide (Zellstress und Seneszenz) und tumorexklusiver, mit hoher Frequenz auftretender, nicht mutierter Antigene
- CAR2BRAIN untersucht als erste Phase-I-Studie am Menschen die lokale Anwendung von NK-92/5.28.z CAR-NK-Zellen in Patientinnen und Patienten mit Glioblastom-Rezidiv



## Ziele 2023

- Kombination von multiplexer Immunhistochemie, Einzelzell- und räumlich aufgelöster Transkriptomik/ Epigenetik von Patientenproben mit präklinischen Modellen (Organoiden, lebenden Gewebeteilen, Co-Kultursystemen) zur Erfassung der Komplexität von Immunantworten und um die Heterogenität und Dynamik der Tumormikroumgebung als Schlüsselakteur für Therapieansprechen und Resistenz zu verstehen
- Validierung der Wirksamkeit von Kombinationen neoantigenspezifischer T-Zell-Rezeptoren und CARs bei soliden Tumoren sowie Entwicklung und präklinische Validierung neuartiger theranostatischer Zielmodule mit unterschiedlichen Strukturen und Eigenschaften für CAR-basierte Immuntherapie und diagnostische Bildgebung
- Charakterisierung von immunologischen Effekten von zielgerichteten Therapien und deren Relevanz für die beobachteten klinischen Effekte



*Kombinatorische Modulation von Signal 1 und 2 in T-Zellen: Die Kombination aus zwei funktionell voneinander abhängigen gegen CD3 (Signal 1) und CD28 (Signal 2) gerichteten bispezifischen Antikörpern (bsAb), welche gegen unterschiedliche Tumor-assoziierte Antigene (TAA) mit nicht überlappender Expression auf gesunden Geweben gerichtet sind, ermöglicht die Induktion einer nachhaltigen Immunantwort und gleichzeitig eine erhebliche Verbesserung der Tumorspezifität (© L. Zekri)*

## Forschungshighlight 2022

### Neuartige bispezifische CD28-Antikörper zur Verstärkung der T-Zell-Antitumor-Immunität

Bispezifische Antikörper (bsAbs), die durch das sogenannte „T-Zell-Signal 1“ via CD3 eine potente Immunantwort gegen Tumorzellen auslösen, zeigen bei hämatologischen Neoplasien – bösartigen Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems – vielversprechende klinische Ergebnisse. Bei soliden Tumoren sind bsAbs jedoch bislang nicht erfolgreich. Zum einen stehen bei diesen keine ausreichend spezifischen Zielantigene zur Verfügung, was zu erheblichen Nebenwirkungen führt, zum anderen ist die Zugänglichkeit von soliden Tumoren für T-Zellen unzureichend und das physiologische kostimulatorische „Signal 2“, um eine dauerhafte T-Zell-Aktivität zur Bekämpfung der Tumorzellen aufrechtzuerhalten, fehlt (1). „Wir haben einen PSMAxCD3 bsAb namens CC-1 entwickelt, der derzeit als Monotherapie bei Patienten mit Prostatakarzinom untersucht wird“, berichtet Dr. Latifa Zekri, DTKK Wissenschaftlerin und Gruppenleiterin in der Klinischen Kooperationseinheit Translationale Immunologie am Universitätsklinikum Tübingen (2, 3).

Bei Patienten mit hoher Tumorlast zeigte sich ein deutliches, jedoch nur vorübergehendes Ansprechen im Sinne eines Abfalls des PSA-Werts (Studie NCT04104607). Der PSA-Wert gibt die Menge des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) im Blut an und mit steigender Menge nimmt das Risiko einer Prostatakreberkrankung zu. Beim biochemischen Rezidiv des Prostatakarzinoms – das heißt, wenn der PSA-Wert nach der initialen

Diagnose und Behandlung wieder positiv wird – und entsprechend niedriger Tumorlast ist die induzierte T-Zell-Aktivität jedoch möglicherweise ausreichend (Studie NCT05646550). „Um auch eine hohe Tumorlast zu bekämpfen, haben wir einen Ansatz entwickelt, bei dem gegen CD3 gerichtete bsAbs mit neuartigen bispezifischen Kostimulatoren, kurz BiCos, zur Aktivierung von CD28 kombiniert werden“, erklärt Zekri. „Im Gegensatz zu sogenannten CD28-Superagonisten induzieren unsere BiCos als Einzelwirkstoff keine Aktivierung von T-Zellen, und so auch keine Nebenwirkungen.“ In Kombination mit gegen CD3 gerichteten bsAbs wie CC-1 ermöglichen BiCos durch Bindung von zwei unterschiedlichen Tumor-assoziierten Zielantigenen, die nicht gemeinsam auf gesunden Geweben exprimiert werden, aufgrund der funktionellen Abhängigkeit der Konstrukte voneinander eine erhöhte Tumorspezifität. Die gleichzeitige Aktivierung von CD3 und CD28 führt, neben einer verstärkten und anhaltenden T-Zell-Aktivität, auch zu Proliferation und Gedächtnisbildung der T-Zellen, was für die Bekämpfung von großen Tumoren und anhaltenden Schutz gegen Rezidive wichtig ist. „Unser Ansatz ermöglicht somit eine Verringerung der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Verbesserung der Wirksamkeit“, fasst Zekri die Arbeiten zusammen. Das Forschungsteam plant Ende 2023 als nächsten Schritt eine kombinatorische klinische „First in Man“-Studie an Prostatakrebspatienten.

#### Weitere Informationen:

- (1) Salih HR, Jung G. The challenges of translation. *EMBO Mol Med.* 2019;11(12):e10874.
- (2) Zekri L, Vogt F, Osburg L et al. An IgG-based bispecific antibody for improved dual targeting in PSMA-positive cancer. *EMBO Mol Med.* 2021;13(2):e11902.
- (3) Heitmann JS, Walz JS, Pflügler M et al. Protocol of a prospective, multi-centre phase I study to evaluate the safety, tolerability and preliminary efficacy of the bispecific PSMAxCD3 antibody CC-1 in patients with castration-resistant prostate carcinoma. *BMJ Open.* 2020;10(10):e039639.



(© AdobeStock / merydolla)

## 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 Forschungsprogramm Strahlentherapie und Bildgebung sind diese zur Diagnose und Behandlung von Krebs unentbehrlichen Disziplinen miteinander verknüpft.

Schwerpunkte der DKTK Forschung in der Strahlentherapie liegen in der technischen Optimierung und biologischen Individualisierung von Strahlentherapie und medizinischer Bildgebung. Zur Entwicklung neuer Biomarker(signaturen) für die personalisierte Strahlentherapie bildete sich mit der DKTK Radioonkologie-Gruppe (DKTK ROG) ein einzigartiges, international hochkompetitives Netzwerk aller DKTK Partnerstandorte. In diesem Netzwerk werden neue Biomarker an gemeinsamen Patientenkohorten etabliert und validiert. Zudem sind die Untersuchung und Weiterentwicklung der Partikeltherapie sowie der Aufbau und die Förderung von innovativen IT-Infrastrukturen wichtige Ziele. In der Bildgebung werden multiparametrische Bildgebungsmethoden und bildgebungs-basierte Biomarker evaluiert. Für eine Anwendung in der Nuklearmedizin werden innerhalb des DKTK neue, hochpräzise Diagnoseverfahren entwickelt, die sich im Rahmen des sogenannten theranostischen Konzeptes häufig auch auf eine therapeutische Nutzung übertragen lassen.

**Programmkoordination:**

**Prof. Mechthild Krause (Standort Dresden)**

Prof. Matthias Eder (Standort Freiburg)

Prof. Amir Abdollahi (Kernzentrum Heidelberg)

■ laufendes Projekt    ✓ Ziel erreicht

### Entwicklungen 2022

- ✓ Identifizierung von Biomarker-Signaturen zur Stratifizierung von Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren
- Validierung dieser Biomarker-Signaturen in der prospektiven HNprädBio-Studie vor einer möglichen Anwendung in klinischen Interventionsstudien
- Etablierung und Kultivierung von Kopf-Hals-Tumororganoiden an mehreren Standorten als Basis für gemeinsame Studien
- Guided Surgery mit PSMA-914 und weiteren Substanzen zur Identifizierung von Tumorerläsionen während der Operation
- Positronen-Emissions-Tomographie(PET)-Bildgebung der Tumormikroumgebung mittels bityklischer Peptid-tracer
- Multimodale Bildgebungsansätze mit neuartigen, hyperpolarisierten Wirkstoffen

- Identifizierung und Radiomarkierung von biologischen Stoffen in verschiedenen Formaten für klinische Studien
- Reverse Translation zur Untersuchung der dosislimitierenden Speicheldrüsenaufnahme von PSMA-617



## Ziele 2023

- Entwicklung und Validierung von Biomarkern für die personalisierte Radioonkologie
- Entwicklung von Radiopharmaka für eine verbesserte Tumordiagnostik und zielgerichtete Radionuklidtherapie (Theranostik)
- Initiierung weiterer Interventionsstudien zur Biomarker-gestützten Stratifizierung von Kopf-Hals-Tumorpatientinnen und -patienten in einer Matrix-Studie
- Etablierung molekular-radioonkologischer Tumorboards
- Aufbau einer Plattform für das Wirkstoffscreening mittels Organoiden aus Kopf- und Halstumoren
- Erweiterung der Joint Imaging Platform zur Tumorcharakterisierung und -evaluation durch KI sowie weitere präklinische Entwicklung hyperpolarisierter Kontrastmittel in der MR-Bildgebung
- KI-Unterstützung für verbesserte Dosimetrie und Befundung in der Nuklearmedizin sowie innovative KI-Technologien in der onkologischen Bildgebung

## Forschungshighlight 2022

### Ein weiterer Schritt Richtung klinische Translation mittels kombinierter Biomarker-Signaturen

Seit über zehn Jahren forscht die DKTK Radioonkologie-Gruppe an der Optimierung der Strahlentherapie für Patientinnen und Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren (HNSCC) unter Berücksichtigung individueller Tumoreigenschaften. 2012 wurde das erste gemeinsame Projekt aller acht Partnerstandorte im Rahmen des DKTK Joint Funding-Programms gefördert. Der Fokus lag auf der Entwicklung von Biomarkern, mit denen die Strahlenempfindlichkeit einzelner Tumoren vorhergesagt und die Strahlentherapie entsprechend angepasst werden kann.

Zunächst wurden anhand gemeinsamer retrospektiver Patientenkohorten klinische Parameter und Biomarker identifiziert, die eine Korrelation mit dem Therapieansprechen zeigten, zum Beispiel das Tumolvolumen, der p16-Status, die Expression von

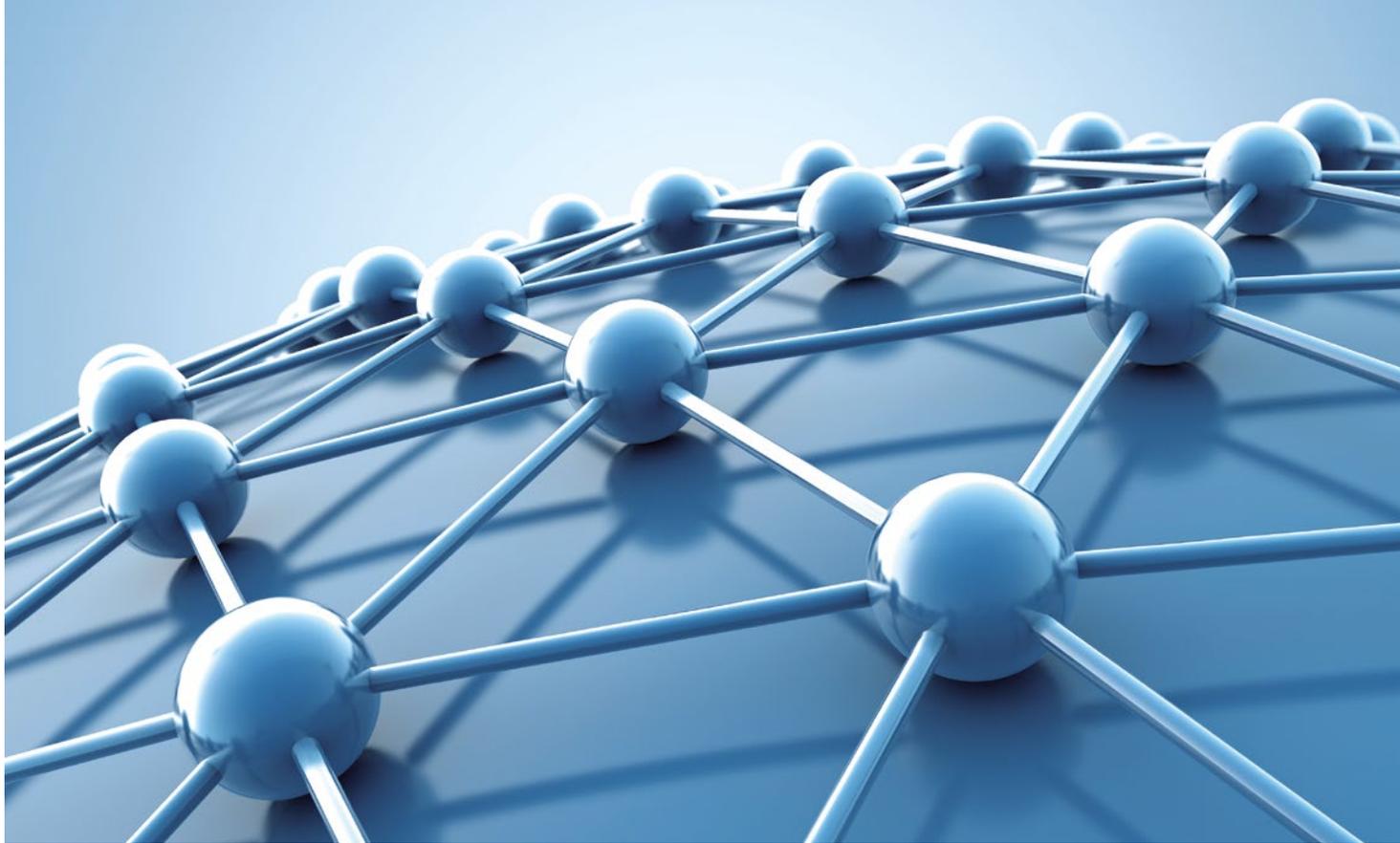
Krebsstammzellmarkern oder anderen Einzelgenen, Hypoxie-assoziierte Gensignaturen, die Tumormutationslast sowie bestimmte Einzelnukleotid-Polymorphismen. Damit solche Biomarker in klinischen Interventionsstudien eingesetzt werden können, müssen sie extern validiert werden – vorzugsweise an prospektiv erhobenen Datensätzen. Daher starteten 2014 zwei prospektive Studienarme der DKTK-ROG für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen HNSCC, deren Rekrutierung 2022 abgeschlossen wurde (HNprädBio-Studie).

Für die anschließende Validierung wurden 2022 die identifizierten, komplementären Biomarker zu drei verschiedenen Biomarker-Signaturen zusammengefasst. Das Therapieergebnis kann so genauer als bei der Verwendung einzelner Marker vorhergesagt werden. Neben einer Basissignatur, die aus weit hin akzeptierten Parametern besteht, wurden zwei erweiterte Signaturen mit zusätzlichen Biomarkern der DKTK-ROG entwickelt. Diese drei Signaturen bilden die primären Hypothesen für die prospektive Validierung in der HNprädBio-Studie. Für sekundäre Analysen dienen weitere Biomarker, beispielsweise Radiomics-Signaturen, die durch Methoden des maschinellen Lernens anhand der klinischen Bildgebung entwickelt wurden, oder Biomarker aus der Analyse des Tumor-Methyloms.

Nach einer erfolgreichen Validierung könnte im nächsten Schritt die Translation in eine Interventionsstudie erfolgen. Schon heute wird in der Radioonkologie der HPV-Status untersucht und zum Beispiel im Rahmen der ersten Interventionsstudie der DKTK-ROG (DELPHI-Studie) eine Dosisreduktion für die Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren mit sehr guter Prognose durchgeführt, um die Nebenwirkungen zu reduzieren. In Zukunft könnte eine validierte Biomarker-Signatur die Bestrahlung von strahlenresistenteren Tumoren für ausgewählte Patientinnen und Patienten weiter verbessern, indem diese zielgerichtet dosis- eskaliert durchgeführt oder mit einer Immuntherapie kombiniert wird.

#### Weitere Informationen:

- (1) Löck S, Linge A, Lohaus F et al. Biomarker signatures for primary radiochemotherapy of locally advanced HNSCC - Hypothesis generation on a multicentre cohort of the DKTK-ROG. *Radiother Oncol.* 2022;169:8-14.
- (2) Rabasco Meneghetti A, Zwanenburg A, Linge A et al. Integrated radiogenomics analyses allow for subtype classification and improved outcome prognosis of patients with locally advanced HNSCC. *Sci Rep.* 2022;12(1):16755. Published 2022 Oct 6.
- (3) Tawk B, Rein K, Schwager C et al. DNA-Methylome based Tumor Hypoxia Classifier Identifies HPV-negative Head & Neck Cancer Patients at Risk for Locoregional Recurrence After Primary Radiochemotherapy [published online ahead of print, 2023 Apr 14]. *Clin Cancer Res.* 2023;CCR-22-3790.



(© AdobeStock / ag visuell)

## Klinische Kommunikationsplattform (CCP)

Für die Entwicklung und Verbesserung diagnostischer Verfahren und personalisierter Therapien von Krebserkrankungen sind zahlreiche und vielfältige Patienteninformationen unerlässlich. Die Klinische Kommunikationsplattform (Clinical Communication Platform, kurz: CCP) bietet eine föderierte IT-Infrastruktur, um Daten aus der klinischen Routineversorgung und Forschung sowie Bioproben-Informationen miteinander zu verknüpfen und sie Forschenden im DKTK zur Verfügung zu stellen. Diese onkologische Datensammlung der DKTK Standorte stellt eine der größten in Europa dar und wird durch die Anbindung weiterer zertifizierter onkologischer Zentren als Partnerstandorte sowie die Erschließung neuer Daten ergänzt.

Das zentrale CCP-Koordinationssteam wird in seiner Arbeit unterstützt durch Expertisen aus Informationstechnologie, Tumordokumentation, Biobank und Datenwissenschaften an den beteiligten Zentren im Krebsforschungsbereich. In Kooperationen mit den DZG und verschiedenen Forschungs- und Infrastrukturinitiativen, beispielsweise der German Biobank Node/Alliance (GBN/GBA) und der Medizininformatik-Initiative (MI-I), fördert die CCP eine Standardisierung und Harmonisierung von Datenstrukturen in der deutschen Forschungslandschaft. Die CCP-Brückenköpfe vernetzen zusätzlich Standorte im Nationalen Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs und im Deutschen Netzwerk Personalisierte Medizin (im Aufbau, 15/21 Standorte).

Verschiedene als Open Source veröffentlichte CCP-Komponenten werden in MII/NUM-Datenintegrationszentren sowie der German Biobank Alliance, BBMRI-ERIC, Digitalen Fortschritts-hubs (LeMeDaRT) und dem Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) nachgenutzt.

■ laufendes Projekt    ✓ Ziel erreicht

**■ Entwicklungen 2022**

- Entwicklung einer Webanwendung für netzwerkweite Fallzahlanalysen und Anfragen zu Patientendaten und Bioproben
- Anbindung von Flüssigbioproben-Daten aus Biobanken an die CCP-IT-Infrastruktur
- Integration zertifizierter onkologischer Zentren als Partner in die CCP
- ✓ Multizentrische Kohorte: Abschluss der föderierten Auswertung von Routineversorgungsdaten im Netzwerk im Rahmen der DKTK Clinical Data Science Group
- ✓ Neugestaltete CCP-Internetpräsenz und Informationskampagne für Antragstellende des DKTK Joint Funding-Programms
- ✓ Entwicklung einer föderierten Webanwendung zur Überwachung der prospektiven Daten- und Bioproben-sammlungen in DKTK geförderten Projekten

- ✓ Erfolgreiche Umstellung der technischen Infrastruktur auf aktuelle, flexible und interoperable Standards in Abstimmung mit allen Standorten



## Ziele 2023

- Finalisierung und Bereitstellung der Webanwendung für Fallzahlanalysen
- Entwicklung einer Anwendung zur föderierten Datenanalyse (die Analysen kommen zu den Daten und nicht umgekehrt) für eine sichere und schnellere Datenauswertung
- Verknüpfung von Daten aus der CCP mit Patientendaten aus der Routineversorgung der Standorte sowie Anwendung von föderierten Datenanalysen für verschiedene Forschungsprojekte
- Vielfältige Informationsangebote für die DKTK Forschungsgemeinschaft zu neuen und bestehenden CCP-Anwendungen und -Diensten

### Plattformkoordination:

CCP-Office und Sprecher CCP: Prof. Janne Vehreschild (Standort Frankfurt/Mainz)

CCP-Bio: Prof. Michael Hummel (Standort Berlin)

CCP-IT: Prof. Martin Lablans (Kernzentrum Heidelberg)

## Highlights 2022

### Multizentrische Kohorte

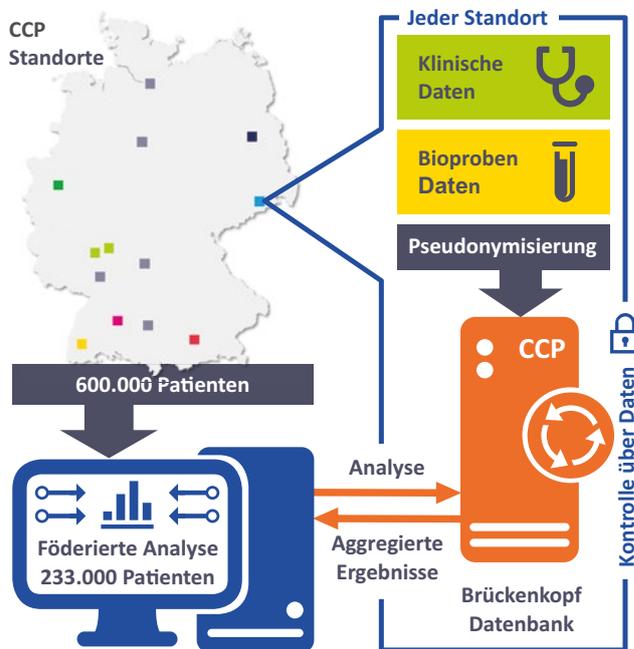
Über die CCP-Infrastruktur stehen Informationen über Diagnosen, Krankheitsverlauf und Behandlung von Patientinnen und Patienten von vielen Standorten für Forschungszwecke bereit. Für eine Beschreibung dieser multizentrischen Kohorte wurden über 600.000 Patientendatensätze aus der Routineversorgung föderiert ausgewertet und auf ihre Nutzbarkeit für klinisch-epidemiologische Forschung überprüft. Für rund 233.000 Patientinnen und Patienten lag eine umfassende Dokumentation vor; ihre detaillierte Auswertung zeigte, dass die Kohorte hinsichtlich der Verteilung von Krebsdiagnosen mit Bevölkerungsuntersuchungen vergleichbar ist und zugleich das Spektrum der hochspezialisierten Versorgung der beteiligten vierzehn onkologischen Zentren abbildet (1).

### Informationsangebote für Forschende

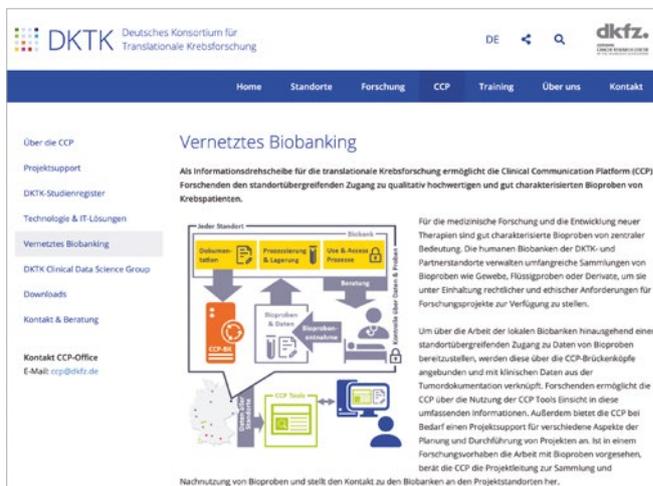
Die CCP initiierte in 2022 grundlegend neue Interaktionen mit Forschenden im DKTK und darüber hinaus. Im Rahmen einer Informationskampagne für die Antragstellung des DKTK Joint Funding-Programms wurden zwei Online-Seminare zur Vorstellung der CCP mit Beteiligung der Plattformen RadPlanBio und JIP veranstaltet, die sehr gut angenommen wurden. Außerdem erhielten Antragstellende einen Informationsflyer und individuelle Beratungen zu Unterstützungsangeboten der CCP und zur Umsetzung der Förderbedingungen. Zudem sind die CCP-Webseiten nach einer umfassenden Neugestaltung mit aktuellen Inhalten und Grafiken ein attraktiver Anlaufpunkt für Informationssuchende (2).

### Weitere Informationen:

- (1) Maier D, Vehreschild JJ, Uhl B et al. Profile of the multicenter cohort of the German Cancer Consortium's Clinical Communication Platform. Eur J Epidemiol. 2023;38(5):573-586.
- (2) www.dktk.dkfz.de/ccp



Die multizentrische Kohorte der CCP, modifiziert nach (1).



Vernetztes Biobanking – eine der neugestalteten Webseiten der CCP-Internetpräsenz (2)



(© Tobias Schwerdt / DKFZ)

## Forschungsplattform Krebsgenom und Krebsproteom

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 Sequenzanalysen zu erforschen und die Entschlüsselung ganzer Tumorgenome zu ermöglichen. Durch die großen Datenmengen kann dabei die Anwendung von 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 Krebsgene 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.

### Plattformkoordination:

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

■ laufendes Projekt    ✓ Ziel erreicht

### Entwicklungen 2022

- Validierung eines neu identifizierten BCL2-Inhibitor-Venetoclax-responsiven AML-Subtyps
- ✓ Proteogenomische Kartierung von Lymphomen, z. B. 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
- Aufbau eines Qualitätsmanagement-Systems für den gesamten präzisionsonkologischen Workflow am DKFZ mit dem Ziel der vollständigen Akkreditierung der präzisionsonkologischen Programme des DKTK
- Weiterführung von molekular stratifizierten klinischen Studien im DKTK und im NCT (z. B. NCT PMO-1602/ CRAFT, NCT PMO-1603/TOP-ART, NCT PMO-1604/Afatinib, SORATRAM, COGNITION-GUIDE) sowie von translationalen Forschungsprojekten

- ✓ Initiierung regelmäßig stattfindender molekularer Tumorboards (MTBs) zur Erörterung der proteomischen Ergebnisse und zum Vergleich klinischer Empfehlungen auf der Grundlage proteomischer und/oder genomischer Daten
- ✓ Entwicklung eines hauseigenen Softwaresystems (Knowledge Connector), das molekulare und klinische Daten von Patientinnen und Patienten im MASTER-Programm mit Wissensdatenbanken der Präzisionsonkologie integriert und visualisiert, um eine halbautomatisierte klinische Entscheidungshilfe zu bieten



## Ziele 2023

- Entwicklung neuer proteomischer Arbeitsprozesse zur Charakterisierung von i) geringen Probenmengen, ii) Sekretomen und iii) Körperflüssigkeiten, z. B. Blutplasma, Urin
- Charakterisierung klinischer Kohorten verschiedener Entitäten mit Fokus auf Tumoren des Nervensystems, Leukämien und Lymphome, Sarkome und Prostatakarzinome
- Implementierung der (phospho)proteomischen Profilierung von Patientenproben zur Verbesserung der Entscheidungsfindung in MTBs an den Standorten Heidelberg und München
- Fortführung laufender präzisionsonkologischer Studien (s. o.) und Projekte (z. B. MARRIAGE, DECISIONS, MIMETIC) sowie Initiierung weiterer Studien (z. B. RATIONALE) im DKTK und im NCT
- Fertigstellung des Qualitätsmanagement-Systems für die bioinformatische Aufbereitung, biologisches Kuratieren und klinische Annotation von Genom-/Exom- und Transkriptomdaten und Akkreditierung des gesamten präzisionsonkologischen Arbeitsablaufs durch die Deutsche Akkreditierungsstelle nach der Norm DIN EN ISO 15189

## Highlights 2022

### Entwicklungen im MASTER-Programm

Im MASTER-Programm waren 2022 der Ausbau von Datenstrukturen sowie die Entwicklungen weiterer Tools für die Datenanalyse und -organisation zentral: Der Knowledge Connector, ein Softwaresystem, das molekulare und klinische Daten von MASTER-Patientinnen und -Patienten mit Wissensdatenbanken der Präzisionsonkologie integriert und visualisiert, um eine halbautomatisierte klinische Entscheidungshilfe zu bieten, fand Eingang in das MASTER Molekulare Tumorboard (MTB). Um dem Fehlen öffentlich zugänglicher Arzneimittelkataloge entgegenzuwirken, wurde mit Unterstützung durch das DKTK der NCT Precision Oncology Thesaurus Drugs, eine kuratierte Datenbank von Arzneimitteln, Arzneimittelklassen und Arzneimittelzielen in der Präzisionskrebsmedizin, entwickelt und kürzlich veröffentlicht. Zu den weiteren Entwicklungen im Datenbereich gehören die Implementierung einer neuen Dokumentationssoftware, die den relationalen Charakter der im MASTER-Programm generierten molekularen und longitudinalen klinischen Daten widerspiegelt, eine eigene Instanz des cBioPortal for Cancer Genomics, die eine Exploration der molekularen und klinischen Daten der MASTER-Kohorte ermöglicht, sowie die Verfügbarmachung der MASTER-Daten durch das Deutsche Humangenom-Phänom-Archiv.

Im Rahmen von INFORM wurde eine Flüssigbiopsie-Pipeline zur verbesserten Diagnostik, Behandlungsüberwachung und Früherkennung von Rückfällen bei pädiatrischen Krebspatientinnen und -patienten implementiert. Nach einer erfolgreichen Pilotphase wurde die Erstellung von Arzneimittelsensitivitätsprofilen als zusätzliche diagnostische Komponente in das INFORM MTB aufgenommen. Der Mehrwert der Arzneimitteltests wurde durch individuelle Fallstudien während dieser Pilotphase bestätigt und in einem kürzlich zur Veröffentlichung angenommenen Manuskript zusammengefasst.

### Weitere Informationen:

- (1) Heilig CE, Laßmann A, Mughal SS et al. Gene expression-based prediction of pazopanib efficacy in sarcoma. *Eur J Cancer*. 2022;172:107-118.
- (2) Möhrmann L, Werner M, Oleś M et al. Comprehensive genomic and epigenomic analysis in cancer of unknown primary guides molecularly-informed therapies despite heterogeneity. *Nat Commun*. 2022;13(1):4485. Published 2022 Aug 2.
- (3) Jahn A, Rump A, Widmann TJ et al. Comprehensive cancer predisposition testing within the prospective MASTER trial identifies hereditary cancer patients and supports treatment decisions for rare cancers. *Ann Oncol*. 2022;33(11):1186-1199.



(© AdobeStock)

(© Tobias Schwerdt / DKFZ)

### Identifizierung proteomischer Subtypen bei AML

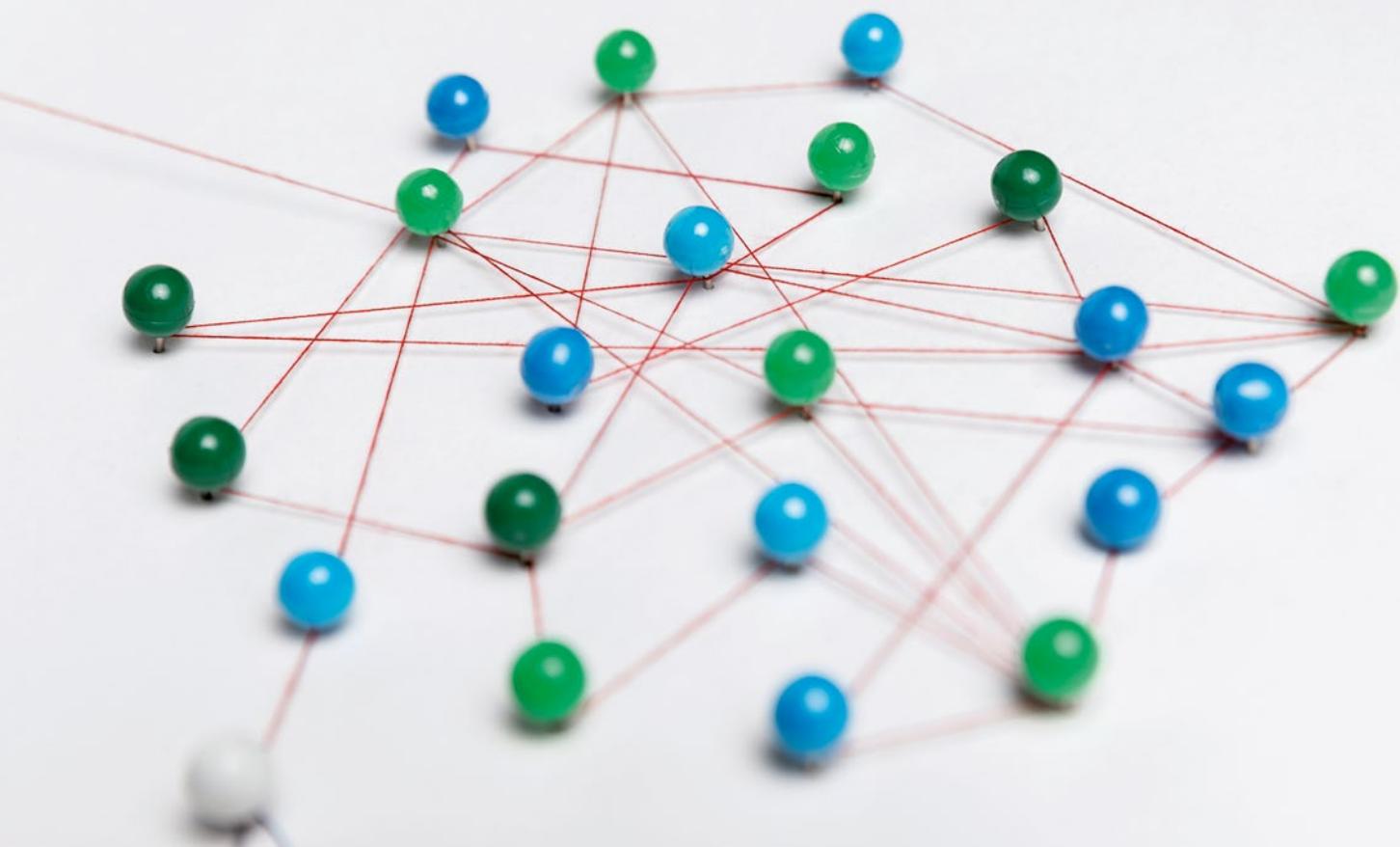
Akute myeloische Leukämie (AML) ist ein aggressiver Blutkrebs mit schlechter Prognose. Die Gruppen um Prof. Thomas Oellerich, Prof. Hubert Serve (beide DKTK Partnerstandort Frankfurt/Mainz) und Prof. Matthias Mann (Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried) konnten in einer großen kollaborativen Studie, unter anderem mit Forschenden des DKTK Heidelberg, eine umfassende proteogenomische Analyse von Knochenmarkbiopsien von 252 einheitlich behandelten AML-Patientinnen und -Patienten veröffentlichen. Diese Daten bringen die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler ihrem Ziel näher, die molekulare Pathophysiologie der AML aufzuklären, um zukünftige Diagnosen und therapeutische Ansätze zu entwickeln. Die molekularen Profile der AML-Patientinnen und -Patienten wurden umfassend kartiert – sowohl durch quantitative Proteomik als auch durch zytogenetische Profilierung und DNA/RNA-Sequenzierung. Basierend auf den proteomischen Daten wurden fünf AML-Subtypen identifiziert, die jeweils spezifische biologische Merkmale widerspiegeln. Zwei dieser proteomischen Subtypen korrelierten mit dem jeweiligen Therapieerfolg der Patientinnen und Patienten, aber keiner der Subtypen war ausschließlich mit spezifischen genomischen Aberrationen assoziiert. Bemerkenswerterweise war ein Subtyp (Mito-AML), der nur im Proteom erfasst wurde, durch eine hohe Expression von mitochondrialen Proteinen gekennzeichnet und führte zu einem schlechten Ergebnis mit reduzierter Remissionsrate und kürzerem Gesamtüberleben bei Behandlung mit intensiver In-



duktionschemotherapie. Funktionelle Analysen zeigten, dass Mito-AML metabolisch auf eine stärkere Komplex-I-abhängige Atmung ausgerichtet ist und besser auf die Behandlung mit dem BCL2-Inhibitor Venetoclax anspricht.

#### Weitere Informationen:

- (1) Jayavelu AK, Wolf S, Buettner F et al. The proteogenomic subtypes of acute myeloid leukemia. *Cancer Cell*. 2022;40(3):301-317.e12.
- (2) Fröhlich K, Brombacher E, Fahrner M et al. Benchmarking of analysis strategies for data-independent acquisition proteomics using a large-scale dataset comprising inter-patient heterogeneity. *Nat Commun*. 2022;13(1):2622. Published 2022 May 12.
- (3) Zecha J, Gabriel W, Spallek R et al. Linking post-translational modifications and protein turnover by site-resolved protein turnover profiling. *Nat Commun*. 2022;13(1):165. Published 2022 Jan 10.



(© freepik)

## Standortübergreifende translationale Projekte

Schwerpunkt im DKTK ist die Bearbeitung interdisziplinärer Forschungsthemen an der Schnittstelle zwischen Grundlagenforschung und Klinik, insbesondere die Förderung der präklinischen Entwicklung innovativer Therapieansätze und Diagnoseverfahren. Das kompetitiv angelegte DKTK Joint Funding-Programm fördert in seiner Ausschreibungslinie INNOVATION kollaborative Forschungsprojekte mit translationaler Ausrichtung. Unter Beteiligung des international besetzten Wissenschaftlichen Beirats des DKTK werden Projektanträge in einem mehrstufigen Auswahlverfahren evaluiert und Vorhaben von besonders hoher wissenschaftlicher Qualität und Innovation, z. B. bei Tumorentitäten mit bislang unzureichenden Therapieoptionen, für eine Förderung durch das Konsortium ausgewählt. Seit 2017 fördert das DKTK in einer zweiten Förderlinie, UPGRADE, auf Studien aufbauende oder studienbegleitende Forschungsprojekte, um neue wissenschaftliche Fragestellungen experimentell abzuklären und den Erkenntnisgewinn aus klinischen Studien weiter zu steigern.

Alle Joint Funding-Projekte werden unter Beteiligung von mindestens drei Partnerstandorten – teilweise sogar unter Zusammenarbeit aller acht Standorte – durchgeführt. Zusätzlich können sich weitere, DKTK externe Partner mit ergänzenden Forschungsbeiträgen zur Unterstützung der Projekte beteiligen. Das Programm wird außerdem genutzt, um aktuelle Themen von

herausragender wissenschaftlicher und medizinischer Bedeutung standortübergreifend als Strategische Initiative des DKTK Lenkungsausschusses zu adressieren und gezielt zu fördern. Von zentraler Bedeutung für die Durchführung von Projekten sind dezidierte, durch das DKTK eingerichtete Infrastrukturen, die eine vielschichtige technologische Unterstützung gewährleisten und in Kombination mit den fachspezifischen Expertisen aller Beteiligten einen wesentlichen Beitrag zur Verknüpfung von präklinischer und klinischer Forschung leisten.

Seit Gründung des DKTK wurden im Rahmen des Joint Funding-Programms über 50 translationale Forschungsprojekte, von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern initiierte frühe klinische Studien und Strategische Initiativen gefördert. Eine Auflistung und Beschreibung dieser Projekte bietet eine Übersicht auf der DKTK Website, die eine nutzerfreundliche Filterung nach Standorten, Entitäten, Förderlinien und anderen Kategorien ermöglicht (s. <https://dktk.dkfz.de/forschung/joint-funding-programm/projekte>).

## Entwicklungen 2022

Im Jahr 2022 wurden im Rahmen der bereits neunten Ausschreibung des DKTK Joint Funding-Programms in der Förderlinie INNOVATION sechs neue Vorhaben ausgewählt. Im Herbst wurden zudem zwei neue Ausschreibungsrunden auf den Weg gebracht: die 10. Ausschreibung für neue Forschungsmodule, die auf klinischen Studien aufsetzen (UPGRADE 2023), sowie die 11. Ausschreibung zur Förderung neuer translationaler, standortübergreifender Forschungsprojekte (INNOVATION 2023). Außerdem wurde der Aufbau einer neuen Strategischen Initiative zum Thema Organoide initiiert und ein Konzept unter Beteiligung aller Standorte ausgearbeitet.

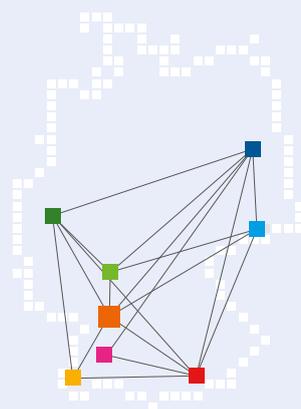


Tabelle: Auflistung aller in 2022 aktiven Projekte des DKTK Joint Funding-Programms:

Kurztitel	Beschreibung
<b>Afatinib</b>	Diese Phase-II-Studie untersucht die Wirksamkeit des panERB-Inhibitors Afatinib bei fortgeschrittenen NRG1-rearrangierten malignen Tumorerkrankungen nach Versagen der Standardtherapie.
<b>AMI2GO</b>	Das Projekt begleitet die Studie AMPLIFY-NEOVAC, um anhand von Organoiden aus dem Tumorgewebe Einblicke in die Mechanismen der T-Zell-Antwort und -Resistenz nach der Behandlung zu gewinnen.
<b>AMPLIFY-NEOVAC</b>	Diese multizentrische Studie untersucht die Sicherheit und Immunogenität des Impfstoffes gegen eine Mutation des Proteins IDH-1 in Kombination mit einer Immunaktivierung durch Checkpoint-Inhibition bei Patientinnen und Patienten mit Rezidiv eines Hirntumors.
<b>ARMANI</b>	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.
<b>CAR2BRAIN</b>	Das Projekt ermöglicht eine detaillierte Charakterisierung der durch CAR-NK-Zelltherapie von Hirntumorpatientinnen und -patienten in der gleichnamigen Studie ausgelösten Veränderungen in Blut, Reservoirflüssigkeit und Tumorgewebe.
<b>CHOICE</b>	In diesem Projekt wird die Rolle des Knochens und der Knochenmarksnische bei der Entwicklung von CHIP (klonale Hämatopoese von unbestimmtem Potenzial) als Risikofaktor für stammzellbedingte hämatologische Erkrankungen in älteren Patientinnen und Patienten untersucht.
<b>EXLIQUID</b>	Dieses multizentrische Flüssigbiopsie-Projekt ergänzt das MASTER-Programm und lokale Programme an allen acht DKTK Partnerstandorten. Es baut eine Sammlung von Blutproben zu Beginn und während molekularer, zielgerichteter Therapien auf und entwickelt Diagnoseinstrumente.
<b>IMMUNED</b>	In dem Projekt werden molekulare Analysen von Tumorgewebeproben mit der Charakterisierung von immunologischen und Tumor-spezifischen Biomarkern sowie klinischen Daten der IMMUNED-Studie zusammengeführt, um ein klinisch anwendbares Vorhersagemodell zu entwickeln.
<b>INFORM</b>	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 für eine mögliche Anwendung neuer, zielgerichteter Medikamente.
<b>INFORM/MASTER-PRO</b>	In diesem Projekt wird geprüft, wie die molekulare Charakterisierung von Tumoren für individualisierte Therapien, die in INFORM und im MASTER-Programm angewendet wird, durch die zusätzliche Erhebung von (phospho)proteomischen Profilen ergänzt und verbessert werden kann.
<b>IVAC-AN</b>	In diesem auf die IVAC-ALL-1-Studie aufbauenden Projekt werden die durch die Peptidimpfung hervorgerufenen T-Zell-Antworten bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierender akuter lymphatischer Leukämie (ALL) genauer charakterisiert.

Kurztitel	Beschreibung
<b>MARRIAGE</b>	In dem Projekt werden Patientenproben des MASTER-Programms und der TOP-ART-Phase-II-Studie verwendet, um DNA-Reparatursysteme und ihre therapeutische Beherrschbarkeit zu untersuchen und in die Therapie einzubeziehen.
<b>MASTER-Programm</b>	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.
<b>MEMORI</b>	Ziel dieses Projektes ist die Untersuchung von molekularen Subtypen und Tumorstoffwechsellustern in der MEMORI-Patientenkohorte mit Tumoren des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), basierend auf einer integrierten Analyse von klinischen, molekularen und bildgebenden Daten.
<b>MIMETIC</b>	Durch den Einsatz modernster Methoden, wie Plasmaproteomik oder multispektraler Bildgebung, soll ein umfassendes Verständnis der immunmodulierenden Eigenschaften von kombinierten zielgerichteten Immuntherapien für die CRAFT-Studie gewonnen werden.
<b>MTBA</b>	Das DTKK übergreifende Projekt ist mit dem MASTER-Programm assoziiert und hat die Zusammenfassung aller lokalen Datensätze molekularer Tumorboards in einer Datenbank und die Harmonisierung von Abläufen mit anderen MTB-Initiativen in Deutschland zum Ziel.
<b>NEO-ATT</b>	In diesem Projekt werden NEOantigen-spezifische T-Zell-Rezeptoren für eine individuelle T-Zell-Therapie solider Tumore entwickelt, die durch genetische Veränderungen neu aufgetretene Eiweißmoleküle im Krebsgewebe erkennen.
<b>NEOLAP/SUBPAN</b>	Mit Bilddatensätzen, Tumorproben und klinischen Informationen der Phase-II-Studie NEOLAP sollen Biomarker zur Unterscheidung von Subtypen bei lokal fortgeschrittenem duktalem Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) identifiziert und bildbasierte Algorithmen für die klinische Routine entwickelt werden.
<b>NextGenLOGGIC</b>	In Zusammenarbeit mit der globalen Phase-III-Studie LOGGIC für pädiatrische niedriggradige Gliome (pLGG) zielt dieses Projekt darauf ab, präklinische Daten zu generieren, um eine Grundlage für klinische Studien der nächsten Generation zu schaffen.
<b>PEVIDS</b>	In diesem Projekt werden auf molekularer Ebene die Auswirkungen einer personalisierten Vitamin-D-Supplementierung auf verschiedene Aspekte der Gesundheit bei Darmkrebs aus der VICTORIA-Studie untersucht.
<b>PSMAxCD3</b>	Die beiden Phase-I-Immuntherapiestudien untersuchen die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit des im DTKK entwickelten bispezifischen PSMAxCD3-CC1-Antikörpers bei Prostatakarzinom bzw. Plattenepithelkarzinomen der Lunge.
<b>RAMTAS</b>	Ziel dieses Projektes ist die Identifizierung einer molekularen Signatur bei metastasiertem Darmkrebs (mCRC) zur Vorhersage der Ansprechbarkeit auf eine anti-angiogene Therapie. Dazu werden Tumor- und Blutproben aus der klinischen Phase-II-Studie RAMTAS analysiert.
<b>Risky-AML</b>	In dem Projekt werden neuartige Einzelzell-Technologien und Datenanalysewerkzeuge eingesetzt, um neue prädiktive Biomarker und therapeutische Optionen zu entwickeln, die Resistenzen und Rückfälle bei AML verhindern oder überwinden.
<b>SI SARS-CoV2</b>	Die Strategische Initiative untersucht die Immunantwort auf SARS-CoV-2, um deutschlandweit das immunologische Wissen zu vertiefen, das klinische Management bei Krebs und gleichzeitiger COVID-19-Infektion zu verbessern und die Strukturen der Biobanken zu harmonisieren.
<b>SIGN-OC</b>	Dieses Projekt setzt auf der internationalen Phase-III-Studie TRUST auf, um charakteristische molekulare Signaturen bei fortgeschrittenem Eierstockkrebs für individualisierte Behandlungsentscheidungen zu identifizieren.
<b>SORATRAM</b>	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.



An der Cancer Core Europe Summer School in Translational Cancer Research Teilnehmende im Oktober 2022 in Portugal (© DKFZ/NCT Heidelberg)

## 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. Die DKTK School of Oncology trägt im Konsortium durch ein vielfältiges Angebot zur Ausbildung und Weiterbildung in der translationalen Krebsforschung bei.

In der School of Oncology profitieren junge Forschende von einem deutschlandweiten Netzwerk interdisziplinärer klinischer Kompetenzen, umfangreichen Expertisen auf dem Gebiet der onkologischen Grundlagenforschung sowie von translationalen 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 zusätzlich Erfahrung in der Krebsforschung sammeln. Alle Mitglieder, die in der DKTK School of Oncology aktiv sind, arbeiten an translationalen Forschungsprojekten im DKTK oder sind an klinischen Studien beteiligt. Etwa 150 Nachwuchsforscherinnen und Nachwuchsforscher gehören der DKTK School of Oncology an.

30 | DKTK Jahresbericht 2022

Das Programm der School of Oncology baut auf den Ausbildungsangeboten der Cancer Research Academy am DKFZ und an den DKTK Partnerstandorten auf. Mitglieder der School of Oncology haben zudem Zugang zum Postdoc-Programm des DKFZ und können so von einer standortübergreifenden Vernetzung profitieren.

### Karrierperspektiven im Bereich translationale Krebsforschung

- An mehreren Standorten wurden Stipendien zur Forschungsfreistellung für Ärztinnen und Ärzte in der Facharztausbildung vergeben, damit sie sich einer zeitlich befristeten Forschungsarbeit widmen können.
- Am DKFZ in Heidelberg konnte bereits die 4. Auswahlrunde des DKFZ Clinician Scientist Program durchgeführt werden.
- Es gibt aktuell vier DKTK Nachwuchs- bzw. Juniorgruppen, welche an verschiedenen Standorten angesiedelt sind.

### Förderangebote und Veranstaltungen im Jahr 2022

Nachdem pandemiebedingt in den Vorjahren die meisten Veranstaltungen virtuell stattfanden, konnten im Jahr 2022 Präsenzveranstaltungen vermehrt wieder aufgenommen werden. Trotzdem ermöglichen die virtuellen und hybriden Formate auch weiterhin die regelmäßige deutschlandweite Vernetzung der Fellows und die einfache Teilnahme an Veranstaltungen über alle Standorte hinweg. Die 2021 gestartete **DKTK Online-**

**Seminarreihe zu Techniken in der translationalen Forschung (DKTK Tech Talks)** wurde im Jahr 2022 fortgeführt. Prof. Kirsten Lauber aus der Arbeitsgruppe Molekulare Radioonkologie der Klinik für Radioonkologie am LMU Klinikum in München sprach über den Vergleich verschiedener Assay-Formate zur Analyse des klonogenen Wachstums in vitro.



Veranstungsbanner der DKTK Young Academics Conference 2022 (© DKTK)

Die **DKTK School of Oncology Young Academics Conference** fand am 5. und 6. Mai 2022 im Rahmen des DKFZ Postdoc Retreats als Hybrid-Veranstaltung statt. Neben Keynote-Vorträgen von Dr. Lisa Sevenich, Frankfurt, und Prof. Moritz Gerstung, DKFZ Heidelberg, fanden Workshops zu den Themen „Storytelling“, „Auf dem Weg in die Karriere“, „Effektive Kommunikation“ sowie zahlreiche weitere Vorträge und Diskussionen zu den Forschungsgebieten der teilnehmenden Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftler statt.



Die jährliche **Cancer Core Europe Summer School in Translational Cancer**

**Research** stellt die Dialogplattform dar, um sich auf internationaler Ebene mit Onkologinnen und Onkologen, Krebsforschenden sowie Mitgliedern führender Krebszentren zu aktuellen Themen der Krebsmedizin auszutauschen, sich weiterzubilden und Netzwerke auszubauen. 64 ambitionierte Promovierende und Postdoktorandinnen und -doktoranden sowie klinisch tätige Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus zwölf Ländern und 29 internationale Referentinnen und Referenten trafen sich vom 16. bis 22. Oktober in Portugal. Unter den Teilnehmenden befanden sich vierzehn DKTK School of Oncology Fellows. Die diskutierte Forschung konzentrierte sich auf personalisierte Ansätze in der Krebsmedizin. Zu den Themen gehörten Immuntherapie, digitale Onkologie, KI, Bildgebung, Ernährung und körperliche Aktivität in der Krebsprävention sowie Ethik und Gesundheitsökonomie. Ergänzt wurde dies durch Workshops zu klinischen Entscheidungsunterstützungssystemen, zum Aufbau von klinischen Studien sowie zum Projekt-, Selbst- und Karrieremanagement.

Innerhalb der gemeinsamen DZG-übergreifenden Nachwuchsförderung wurde die Seminarreihe **Lunchtime Career Talks** fortgeführt, in der die meist einem jeweiligen DZG-angehörigen Referierenden verschiedene Karrierewege in der Wissenschaft und assoziierten Berufsfeldern aufzeigen. Dr. Uwe Raaz gab am 29. Juni 2022 Einblick in das Thema „Founding and Working in a Startup“. Die DZG veranstalteten außerdem ihr erstes gemeinsames Symposium zum Thema „Einzelzell-Analysen“ in der Forschung und Medizin. 120 Teilnehmende aus der Grundlagen-



Veranstungsbanner der DZG-Reihe Lunchtime Career Talks (© DZG)

und klinischen Forschung diskutierten mit Fachleuten Projekte und Technologien in der Onlineveranstaltung am 10. und 11. November 2022. Ziel der Veranstaltung war es, junge und erfahrene Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus Grundlagenforschung und Klinik aller DZG für fachübergreifende Diskussionen zur Anwendung der Einzelzell-Analysen zusammenzubringen und voneinander zu lernen.

**Reise- und Rotationsstipendien** ermöglichen den Fellows eine Teilnahme an wissenschaftlichen Konferenzen oder bis zu dreimonatigen Forschungsaufenthalten in Gastlaboren. Im Jahresverlauf wurden acht Reisestipendien und zwei Gastaufenthalte in nationalen und internationalen Partnerinstitutionen bewilligt.

Beispiele weiterer Veranstaltungen und Weiterbildungsangebote im Jahr 2022:

- DKTK Standort-Retreats
- Young Investigator Club in Dresden
- Munich Cancer Retreat und DKTK Munich Cancer Colloquiums
- Essen Translational Oncology Symposium (ETOS)
- DKTK Freiburg Seminar Series
- Heidelberg Grand Rounds und Initiativen des DKFZ Postdoc-Programms und -Netzwerks
- Career Days am DKFZ zu den Themen „Clinical Research“ und „Project Management“
- 4th Joint DZG-Symposium Dresden

### Ziele 2023

- Regelmäßiger Versand von Newslettern mit Informationen zu Veranstaltungen, Seminaren und Fördermöglichkeiten
- Weitere Vereinheitlichung der Bewerbungsabläufe für die School of Oncology an den verschiedenen DKTK Standorten
- Fortführung der virtuellen DKTK Seminarreihe über den klinischen Bezug von Methoden aus der präklinischen Forschung
- Ausbau DZG-übergreifender Weiterbildungsmaßnahmen im Bereich translationaler Forschung
- Unterstützung der Teilnahme für School-of-Oncology-Fellows an (inter)nationalen wissenschaftlichen Veranstaltungen und Ermöglichung von externen Forschungsaufenthalten zur Erlangung weiterer fachlicher Expertise



(© AdobeStock / SFIO CRACHO)

## Nationale und internationale Kooperationen und Vernetzung im DKTK

Seit Errichtung des DKTK wurde ein einzigartiges wissenschaftliches Umfeld geschaffen, in dem DKTK Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, forschende Ärztinnen und Ärzte sowie weitere assoziierte Expertinnen und Experten innerhalb der vom DKFZ als Kernzentrum mit führenden deutschen Universitätsstandorten eingerichteten Translationszentren interdisziplinär kooperieren. Das deutschlandweite Netzwerk aus acht Standorten trägt mit seinem präklinisch-translationalen Forschungsansatz zur schnelleren Überführung neuer Forschungsergebnisse in Anwendungen für Patientinnen und Patienten bei. Das DKTK unterstützt auch besonders die reverse Translation, bei der Erkenntnisse aus Studien, die einer weiteren wissenschaftlichen Abklärung bedürfen, in Forschungsprojekten untersucht werden.

Neben gemeinsam zugänglichen Technologieplattformen trägt auch die zentrale Koordinierungsstelle am DKFZ in Heidelberg, zusammen mit der wissenschaftlichen und administrativen Koordination an den Standorten, zur erfolgreichen Entwicklung des DKTK bei. Dazu zählen die zentrale organisatorische Unterstützung der Forschenden sowie die Schaffung effektiver Kommunikationsprozesse und Vernetzungsangebote.

### Standortübergreifende Zusammenarbeit

Die Initiierung und die Pflege der Zusammenarbeit von Forschenden an verschiedenen Standorten des Konsortiums ist eines der zentralen Ziele des DKTK. Dazu werden verschiedene Instrumente eingesetzt: Zum einen werden an den Standorten regelmäßig stattfindende Retreats organisiert, die die Vernetzung der Beteiligten am jeweiligen Translationszentrum, aber auch mit Partnern anderer DKTK Standorte im Fokus haben. Zum anderen gibt es eine Reihe thematischer Arbeitsgruppen im DKTK, die sich zur Bearbeitung spezifischer fachlicher Problemstellungen zusammenfinden. Innerhalb der fünf Forschungsprogramme fanden im Jahr 2022 Strategietreffen statt, um Gutachterempfehlungen aus der internen Evaluation 2021 inhaltlich aufzuarbeiten.

Eines der wichtigsten Erfolgsinstrumente zur gezielten Förderung der standortübergreifenden Zusammenarbeit innerhalb des Konsortiums ist das DKTK Joint Funding-Programm. Über kompetitive Ausschreibungen werden innovative DKTK weite Forschungsvorhaben identifiziert und gefördert. Zudem können sich externe Partner mit ergänzenden Beiträgen an den Projekten beteiligen. Eine Beschreibung des Programms und aktuell laufender Projekte findet sich ab Seite 27.

### Ausbau der DKTK Forschungsstrukturen

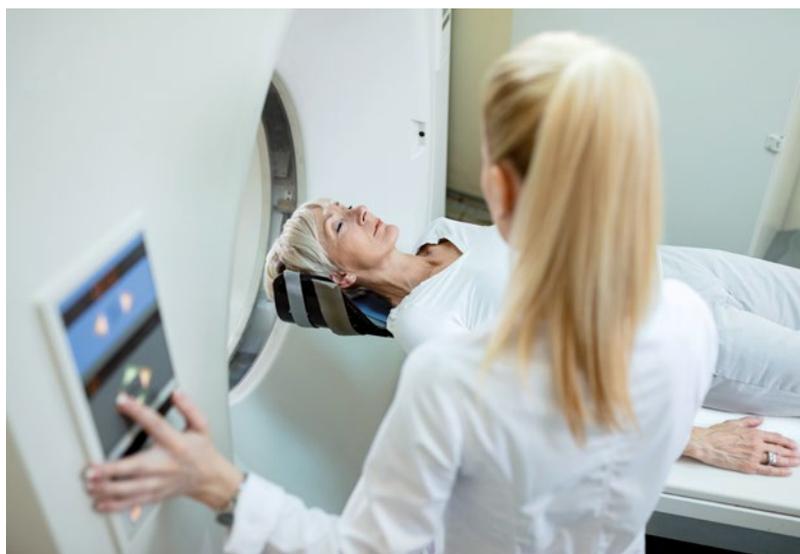
Vorwiegend für die Nutzung durch DKTK Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler – aber auch für externe Kooperationspartnerinnen und -partner – wurden vom Konsortium gemeinsame Forschungsinfrastrukturen und Plattformen etabliert. Die CCP beispielsweise soll das Teilen von für die Forschung wichtigen Daten unter Erfüllung höchster Qualitäts-, Ethik- und Datenschutzansprüche gewährleisten. Für die medizinische Forschung, insbesondere für die Entwicklung neuer personalisierter Therapie- und Diagnostikverfahren, sind sowohl Bioproben als auch klinische sowie experimentelle Daten von Patientinnen und Patienten unerlässliche Quellen. Die humanen Biobanken der DKTK Partnerstandorte verfügen über umfangreiche Sammlungen annotierter Bioproben, z. B. Gewebe, Flüssigproben oder Derivate.

Eine interdisziplinäre und standortübergreifende Arbeitsgruppe der CCP, die DKTK Clinical Data Science Group (CDSG), dient als Forum für die Vernetzung von Forschenden aus unterschiedlichen wissenschaftlichen und medizinischen Disziplinen. Denn nur durch eine kontinuierliche interdisziplinäre Zusammenarbeit von Forschenden aus Medizin, Biologie, Informatik, Statistik und Datenwissenschaft kann der Mehrwert einer datengetriebenen Krebsforschung voll ausgeschöpft und die Entwicklung und Umsetzung versorgungsrelevanter, innovativer Forschungsprojekte mit Hilfe von Daten aus der onkologischen Routineversorgung unterstützt werden. Die DKTK CDSG bildet die Basis für den notwendigen, niedrighwelligen, dauerhaften Austausch und initiierte 2022 verschiedene datengetriebene Projekte. Weitere Informationen zu aktuellen Entwicklungen der CCP finden sich auf den Seiten 22/23.

Sehr dynamisch schreitet auch die Weiterentwicklung der DKTK Joint Imaging Platform 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](http://www.netzwerk-universitaetsmedizin.de/projekte/racoon)) und der Cancer-Core-Europe(CCE)-DART-Initiative von sieben großen europäischen Krebszentren ([www.cancercoreeurope.eu](http://www.cancercoreeurope.eu)).

Das DKFZ/DKTK/NCT-MASTER- und das INFORM-Programm stellen Kernaktivitäten für die personalisierte Krebsforschung im DKTK dar. Dabei wurden standardisierte Protokolle und Abläufe zur tiefgreifenden molekulargenetischen Analyse von Tumorpatienten etabliert, welche weitere Informationen über die Diagnose und neuartige Therapieoptionen liefern können. Im Zentrum dieses Verfahrens stehen MTBs, in welchen Expertinnen und Experten fachübergreifend die komplexen molekularen Daten individueller Tumorgenome interpretieren und mögliche Therapieoptionen ableiten. Das DKTK trägt, zusammen mit dem DKFZ und dem NCT, aufgrund langjähriger Erfahrungen in diesem Bereich wesentlich zur Entwicklung von MTBs bei, um diese kritischen Analysen auf höchstem Qualitätsniveau durchzuführen.

Weiterhin organisierte das MASTER-Team bereits zum dritten Mal den DKTK Workshop HARPOON (HARmonization of Reporting in PrecisiOn Oncology): Mehr als 200 Teilnehmende aus der ganzen Welt, darunter Teilnehmende von allen DKTK Standorten, kamen zusammen, um die neuesten Entwicklungen in der Präzisionsonkologie zu diskutieren. Neben drei internationalen Keynote-Vorträgen bot der Workshop eine Plattform für den interdisziplinären Gedankenaustausch und ermöglichte Einblicke in das heutige und zukünftige Potenzial vielseitiger Diagnostik und personalisierter Therapiestrategien.



(© AdobeStock / Drazen)



(© AdobeStock / Khaligo)

### Projekte mit der Pharmaindustrie

Bereits 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 AML konzentriert. Bei der Finanzierung der ersten Tranche von Vorzugsaktien der Serie B wurde bereits ein Betrag in zweistelliger Millionenhöhe erreicht. Zwischenzeitlich wurden als zweite Tranche der Serie B die verbleibenden Vorzugsaktien der Serie B der Gesellschaft verkauft, um die weiteren Entwicklungsschritte der klinischen Phase zu gewährleisten. Derzeit läuft an mehreren Kliniken in den USA eine klinische Multicenter-Studie mit Cullinan Oncology als Sponsor, bei der Patienten mit Relapsed/Refractory AML oder Myelodysplastic Syndrome (MDS) einen bispezifischen Antikörper verabreicht bekommen. Nach dieser erfolgreichen Gründung wurde nun vom DKTK Standort Tübingen und Prof. Helmut Salih mit der Bicony Therapeutics GmbH eine weitere Firma ausgegründet. Die Bicony erhält eine exklusive Lizenz für ein noch breiteres Patentportfolio mit dem Ziel der Entwicklung einer kombinatorischen Immuntherapie insbesondere gegen Prostata-, Lungen- und Dickdarmkrebs mit zwei verschiedenen Formaten patentgeschützter bispezifischer Antikörper.

Weiterhin konnten am DKTK Standort Tübingen erfolgreich Gelder für ein zukunftsweisendes Projekt eingeworben werden: Dr. Latifa Zekri-Metref erhielt Mittel aus der von Bristol Myers Squibbs und Evotech geförderten beLAB2122-Kooperation für ihr Projekt zur Entwicklung eines optimierten ACE2-Fusionsproteins mit verbesserter Aktivität gegen SARS-CoV-2-Varianten.

### Internationale Kooperationen und Austausch

Enge Kontakte pflegt das DKTK unter anderem mit dem europäischen Netzwerk Cancer Core Europe (CCE), der European Academy of Cancer Sciences (EACS) und weiteren Organisationen und es 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 intensiv mit dem europäischen Netzwerk für Partikeltherapie der European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) zusammen. Am INFORM-Programm zur molekulargenetischen Analyse von pädiatrischen Tumoren nehmen inzwischen zwölf Länder teil. Mitglieder aller DKTK Forschungsprogramme sind regelmäßig zu Vorträgen bei internationalen Konferenzen und Workshops eingeladen.

### Im Dialog mit Zulassungsbehörden

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI), Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, ist in Deutschland einer der entscheidenden Akteure der regulatorischen Überwachung und gesetzeskonformen Durchführung klinischer Studien. Das DKTK und das PEI betreiben eine langjährige Partnerschaft im Rahmen des gemeinsamen Forschungsprogramms „Regulatorische Analyse und Optimierung der Translation von Entwicklungskandidaten im DKTK“. Forschende sowie Klinikerinnen und Kliniker des DKTK, die ihre Forschungsergebnisse in die klinische Prüfung am Menschen überführen möchten, unterstützt das PEI bereits in der Planungsphase mit regulatorischer Expertise. Hierfür gibt es für alle Interessenten, neben persönlichen Beratungsgesprächen zu produktspezifischen Fragestellungen, auch Kick-off-Meetings zur Beantwortung allgemeiner Fragen. Darüber hinaus bot das PEI auch im Jahr 2022 zusätzliche Informations- und Dialogveranstaltungen an, an denen DKTK Mitglieder teilnahmen. Themen waren unter anderem Neuerungen für In-vitro-Diagnostika und therapiebegleitende Diagnostika sowie die wissenschaftlichen und regulatorischen Aspekte innovativer Arzneimittel für neuartige Therapien.

### Nationale Dekade gegen Krebs

Das DKTK ist ein aktiver Treiber und Kristallisationspunkt in Zusammenhang mit der weiteren Entwicklung der Krebsforschung und -versorgung in Deutschland. Ein Beispiel ist die vom BMBF gemeinsam mit dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2019 verkündete „Nationale Dekade gegen Krebs“, an

der sich DKFZ, DKTK, NCT und viele weitere Partner aktiv beteiligen und in der wichtige Entscheidungsträger aus Politik, Krebsforschung, Forschungsförderung, Gesundheitswesen, Patientenvertretungen, Wirtschaft und Gesellschaft ihre Expertisen zu wirksamen Strategien im Kampf gegen Krebs bündeln. Der Wissenschaftliche DKFZ Vorstand und Sprecher des DKTK, Prof. Michael Baumann, ist Ko-Vorsitzender des Strategiekreises und engagiert sich mit weiteren DKTK Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern in verschiedensten Arbeitsgruppen und Forschungsinitiativen sowie dem Strategiekreis der Nationalen Dekade gegen Krebs.

Vom 30. September bis zum 2. Oktober 2022 fand die erste nationale Konferenz **Patient:innen als Partner der Krebsforschung** unter dem Motto „Lernen. Kooperieren. Verändern“ am DKFZ statt. Die Veranstaltung wurde von Patient:innenvertreterinnen und -vertretern, unter anderem aus dem NCT-Patientenbeirat und dem Patientenbeirat Krebsforschung des DKFZ und des DKTK, organisiert und sollte dazu beitragen, die Integration der Patient:innenperspektive in die Krebsforschung weiter voranzutreiben. Die Teilnehmenden konnten verschiedenste Aspekte diskutieren und sich fortbilden – beispielsweise in Vorträgen über die Begutachtung von Forschungsanträgen oder in Seminaren zu persönlichen Kompetenzen, wie Sprach- und Präsentationstechniken.

### Gemeinsam gegen Volkskrankheiten

Wesentliches Ziel des Gesundheitsforschungsprogramms der Bundesregierung ist es, die Volkskrankheiten wirksamer zu bekämpfen. Mit den DZG haben das BMBF und die Bundesländer dafür schlagkräftige Strukturen aufgebaut. Diese langfristig angelegten Partnerschaften von außeruniversitären Forschungseinrichtungen, wie Helmholtz-, Max-Planck- und Leibniz-Instituten, und Universitäten mit Universitätskliniken bündeln vorhandene Kompetenzen. Die sechs bestehenden DZG widmen sich Krebs (DKTK), Diabetes (DZD), Herz-Kreislauf-Erkrankungen (DZHK), Infektionskrankheiten (DZIF), Lungenerkrankungen (DZL) und neurodegenerativen Erkrankungen (DZNE). Zwei weitere Zentren für Kinder- und Jugendgesundheit (DZKI) und für Psychische Gesundheit (DZPG) sind in Gründung. Die strategische Zusammenarbeit der führenden Forscherinnen und Forscher in den DZG stärkt den Wissenschaftsstandort Deutschland im internationalen Wettbewerb und erhöht seine Sichtbarkeit und Attraktivität im Bereich translationaler Forschung für den wissenschaftlichen Nachwuchs im In- und Ausland.

Die sechs DZG arbeiten seit Beginn eng zusammen. In regelmäßigen Treffen steht die strategische Weiterentwicklung und Zusammenarbeit der DZG im Fokus. Im Jahr 2022 traf sich das DZG-Board mit Vertreterinnen und Vertretern aller DZG-Vorstände und -Geschäftsführungen quartalsweise, im Juli und Dezember traf sich zusätzlich das DZG-Forum inklusive Teilnehmenden aus dem BMBF.

In den vergangenen Jahren wurde die Zusammenarbeit noch weiter ausgebaut. Der DZG-Innovation Fund (DZGIF) ist ein gemeinsames Programm der DZG, um vielversprechende DZG-übergreifende Forschungsideen zu ermöglichen und finanziell zu unterstützen, die das Wissen zur Prävention und Behandlung von verschiedenen Volkskrankheiten voranbringen. Im Rahmen der DZGIF Ausschreibung 2022 wurde ein Antrag zum Thema „Cell & Gene Therapy“ gefördert, an dem zwei DKTK Wissenschaftlerinnen aktiv beteiligt sind. Zudem organisieren sich Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in Arbeitsgruppen, um Wissen auszutauschen und gemeinsame Strukturen zu nutzen. Es existieren Arbeitsgruppen zu den Themenfeldern Forschungs-IT, Patient:innenbeteiligung, Regulatorische Aspekte klinischer Studien, Nachwuchsförderung, Öffentlichkeitsarbeit und Globale Gesundheit. Im Rahmen der Nachwuchsförderung fanden beispielsweise Seminarreihen statt (s. Seiten 30/31), im Bereich Öffentlichkeitsarbeit erschienen zwei weitere Ausgaben des gemeinsamen Forschungsmagazins (s. Seiten 36/37).



*Gemeinsam gegen Volkskrankheiten: Die drei Dresdner DZG (DZNE, DZD/PLID und DKTK) sind seit Jahren eng vernetzt. Beim gemeinsamen DZG-Symposium konnten sich auch 2022 wieder Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftler über Anschubfinanzierungen für neue translationale Aktivitäten an den thematischen Schnittstellen zwischen den Dresdner Zentren freuen. (© DZG Dresden)*

## Das DKTK in der Öffentlichkeit

Nicht nur Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler stellen sich Fragen rund um das Thema Krebsforschung – sondern auch die breite Öffentlichkeit. Daher informiert die Koordinierungsstelle über die Website, soziale Medien, durch Pressemeldungen, Artikel in Magazinen, verschiedene Newsletter und Veranstaltungen regelmäßig zu spannenden Forschungsergebnissen, Veranstaltungen, Förderungen und Auszeichnungen – sowohl ihre Fachcommunity als auch die interessierte Öffentlichkeit.



Titelseite des DKTK Jahresberichts 2021  
(© DKTK)

Regelmäßig erschien 2022 der DKTK Newsletter in deutscher und englischer Sprache und richtete sich dabei primär an die Forschenden und das die Forschung unterstützende Personal aller Partnerstandorte. Im Mai erschien der Newsletter erstmals im neuen, modernisierten Design. Zudem wurde monatlich ein Event-Newsletter verschickt, um auf die für DKTK Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler relevanten oder von ihnen mitorganisierten Veranstaltungen zu verweisen. Zudem berichtete das BMBF im Juni in seinem Newsletter über die neue WHO-Klassifikation, welche weltweit die Grundlage für eine moderne und präzise Krebsdiagnostik in der Kinderonkologie bildet und unter anderem auf Forschungsergebnissen des DKTK basiert.

### Einblick in die Krebsforschung

Im Februar 2022 veranstaltete das DKFZ in einem öffentlich zugänglichen Pop-up Science-Shop in der Heidelberger Altstadt eine Ausstellung über Krebsforschung und Krebsprävention. In dieser „Science in the City“-Veranstaltung präsentierten junge Forschende dem interessierten Publikum aus der Öffentlichkeit täglich ein anderes spannendes Forschungsprojekt – das jeweilige „Thema des Tages“. Für das DKTK stellte der Heidelberger School-of-Oncology-Fellow Dr. Thomas Walle das Thema „Wie unterstützen moderne Computermodelle und Maschinelles Lernen die Krebsmedizin?“ vor und illustrierte die komplexe Herangehensweise in anschaulicher und leicht verständlicher Weise.

Auch das Magazin des DKFZ „einblick“ berichtete regelmäßig über die Forschung des DKTK: In der Ausgabe 1/2022 beispielsweise darüber, wie Forschende aus dem DKTK im Rahmen der „Nationalen Dekade gegen Krebs“ im vom BMBF geförderten Forschungsverbund SATURN3 dabei helfen wollen, bei Bauchspeicheldrüsenkrebs, Brustkrebs und Darmkrebs die molekularen Ursachen zu entschlüsseln, die zur Entstehung von Therapieresistenzen führen.



Der Heidelberger School-of-Oncology-Fellow Dr. Thomas Walle stellte beim vom DKFZ veranstalteten öffentlich zugänglichen Pop-up Science-Shop im Februar 2022 in der Heidelberger Altstadt das Thema „Wie unterstützen moderne Computermodelle und Maschinelles Lernen die Krebsmedizin?“ vor (© DKTK)

### Wissenschaftlicher Austausch

Nationale und internationale Fachtagungen und Konferenzen, Symposien und andere wissenschaftliche Veranstaltungen fanden 2022 sowohl in virtuellen und hybriden Formaten als auch erstmals seit Beginn der Corona-Pandemie wieder ausschließlich vor Ort statt. Forschende des DKTK nahmen sowohl an lokalen Veranstaltungen der DKTK Partnerstandorte, wie dem **Essen Translational Oncology Symposium (ETOS) 2022**, dem **9th Munich Cancer Retreat** oder dem **4th Joint DZG-Symposium** in Dresden teil, als auch an übergreifenden Konferenzen, beispielsweise dem Deutschen Krebskongress 2022 oder dem ESMO-Kongress 2022 der European Society for Medical Oncology (ESMO).

Zudem stand die DKTK Wissenschaftsgemeinschaft über soziale Netzwerke miteinander in Kontakt. Einzelne Forschende oder ganze Arbeitsgruppen nutzten beispielsweise Twitter, um Informationen zu verbreiten, sich auszutauschen, zu vernetzen und in den direkten Dialog zu treten. Entsprechend wuchs auch die Anzahl der Follower weiterhin stetig an. Per Twitter teilte die



Zwei Veranstaltungen der DKTK Partnerstandorte 2022: oben das „4th Joint DZG-Symposium“ in Dresden (© DZGs Dresden) und unten der „9th Munich Cancer Retreat“ (© DKTK München)

Koordinierungsstelle regelmäßig aktuelle Meldungen rund um das Thema Krebsforschung sowie – als Teil der DZG – zu den verschiedenen Volkskrankheiten und gemeinsamen Initiativen.

### Krebs und andere Volkskrankheiten

Die sechs DZG arbeiten in vielen verschiedenen Bereichen zusammen – auch in der Öffentlichkeitsarbeit. Hier gaben sie spannende Einblicke in die translationale Forschung zu Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Lungenkrankheiten, neurodegenerativen Erkrankungen, Infektionskrankheiten und Diabetes. Neben gemeinsamen Social-Media-Beiträgen erscheint unter dem Motto „Forschen für Gesundheit“ zweimal im Jahr das DZG-Magazin „SYNERGIE“: Das erfolgreiche und gemeinsam konzipierte Gesundheitsforschungsmagazin wurde 2022 mit Ausgaben zu den Themen „Das Immunsystem“ und „Klinische Forschung“ weitergeführt – als hochwertiges Printprodukt sowie als Online-Ausgabe unter [www.dzg-magazin.de](http://www.dzg-magazin.de). 2022 erhielt es den iF Design Award im Bereich Kommunikation für das



Druck des DZG-Magazins „SYNERGIE“, Ausgabe 7, zum Thema Immunsystem. (© DZG/WirDesign) Das Magazin wurde 2022 mit dem iF Design Award 2022 ausgezeichnet. (© iF Design)

kontrastreiche Design, welches die Aufmerksamkeit auf sich zieht und damit den Zugang zur Erforschung der großen Volkskrankheiten für ein möglichst großes Publikum unterstützt.

Im Jahresverlauf erarbeiteten die DZG ein gemeinsames Corporate-Design-Manual inklusive Logo-Relaunch, Farbwelt und Schriften. Im Mai 2022 ging zudem die gemeinsame Website aller DZG online: <https://deutschezentren.de/>. Dort werden beispielsweise News veröffentlicht und die einzelnen Zentren, die jeweiligen Krankheitsfelder sowie die DZG-übergreifenden Arbeitsgruppen vorgestellt.

Am 19. Mai 2022 feierten vier der sechs DZG ihren zehnten Jahrestag mit einer Festveranstaltung in Berlin, darunter neben dem DKTK das Deutsche Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK), das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) und das Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL). Die Zentren gestalteten das Programm mit zahlreichen Gästen aus Politik und Wissenschaft. Auf der DZG-Website sind ein Nachbericht und Fotos der Veranstaltung zu finden: <https://deutschezentren.de/10-jahre-dzg/>



Talkrunde der Vorstandssprecherinnen und -sprecher der vier Jubiläums-DZG auf der Zehnjahresfeier am 19. Mai 2022 in Berlin (© DZG)

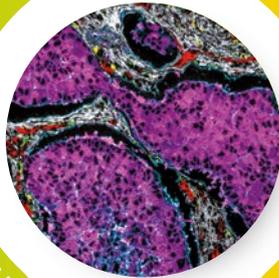
### Bauchspeicheldrüsenkrebs immunologisch angreifbar machen

Für das Pankreaskarzinom gibt es bislang keine langfristig wirksamen Behandlungsmethoden – auch Immuntherapien führen meist nicht zum Erfolg. Forschende am Partnerstandort München fanden eine Möglichkeit, immunologisch unzugängliche Pankreastumoren in einem präklinischen Tiermodell in Mäusen durch gezielte Kombination zweier Krebsmedikamente für die Immuntherapie angreifbar zu machen.



JANUAR

FEBRUAR



MÄRZ



APRIL

MAI



JUNI

### Melanome: Ruhephase konservieren und Rückfall verhindern

Tumorzellen des Melanoms verändern sich besonders dynamisch. Zellen vom sogenannten Persister-Typ befinden sich hingegen in einem eher langsamen Zyklus – und wechseln dann oft erst während einer Krebsbehandlung in die aktive Zellteilung. Forschende vom Partnerstandort Essen/Düsseldorf erprobten in Laborversuchen nachfolgende Strategie erfolgreich: Durch einen neuen Wirkstoff konnten sie im Zellkultur-Modell die Persister-Zellen in der Ruhephase halten und somit angreifbar für eine medikamentöse Behandlung machen.

### Neuer Resistenzmechanismus bei der Therapie des Enddarmkarzinoms entdeckt

Ein Frankfurter Forschungsteam konnte einen neuen Resistenzmechanismus für die Therapie des Enddarmkarzinoms identifizieren: Ausgehend von Patientenproben zeigten sie im Labor und in präklinischen Modellen, dass nicht in erster Linie die Tumorzellen selbst, sondern überraschenderweise die umgebenden entzündlich veränderten Bindegewebszellen das Ansprechen auf eine Strahlentherapie wesentlich beeinflussen.

### Neue Untergruppe der akuten myeloischen Leukämie entdeckt

Mit Hilfe der Massenspektrometrie konnten Forschende erstmals eine Untergruppe eines aggressiven Blutkrebses, der akuten myeloischen Leukämie, identifizieren, die sich allein auf Ebene der Proteine zu erkennen gibt. Diese Entdeckung von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, unter anderen der Partnerstandorte Heidelberg und Frankfurt/Mainz, könnte neue Behandlungsansätze ermöglichen.

### Zehn Jahre DZG

Vier der sechs DZG feierten am 19. Mai 2022 mit einem Festakt in Berlin und Gästen aus Politik und Wissenschaft ihr zehnjähriges Jubiläum. Bundesforschungsministerin Bettina Stark-Watzinger, die hessische Wissenschaftsministerin Angela Dorn, der Berliner Gesundheitsstaatssekretär Dr. Thomas Götz, die ehemalige Bundesforschungsministerin Annette Schavan, Prof. Christian Drosten sowie BioN-Tech-Mitbegründerin und -Medizinvorständin Prof. Özlem Türeci gratulierten auf der Veranstaltung und digital.

### Neuer Dresdner DTK Juniorgruppenleiter

Der Molekularbiologe Dr. Jovan Mircetic erforscht mit klinischen Kollegen mittels CRISPR-Technologie Tumorresistenzen gegenüber Standardtherapien am Tumor-Organoidmodell. Diesen translationalen Forschungsansatz baut er ab April 2022 am DTK Partnerstandort Dresden als Juniorgruppenleiter weiter aus.

# DKTK Höhepunkte des Jahres 2022

## Umfangreiche molekulare Analyse beim CUP-Syndrom

Beim CUP(Cancer of Unknown Primary)-Syndrom könnte ein erheblicher Teil der Betroffenen von einer umfangreichen molekularen Analyse und darauf basierenden zielgerichteten Therapien profitieren. Das zeigte ein Forschendenteam aus Dresden und Heidelberg anhand von Ergebnissen aus dem DKFZ/NCT/DKTK MASTER-Programm.

## DKTK EXLIQUID-Konsortium – Überwachung personalisierter Krebstherapien im Blut

Blut kann bei Krebspatientinnen und -patienten wertvolle Hinweise auf den Tumor liefern. Im DKTK Joint Funding-Projekt EXLIQUID (Exploiting liquid biopsies to advance cancer precision medicine) soll die im Blut zirkulierende Tumor-DNA untersucht werden, um das Ansprechen auf eine Therapie engmaschig zu kontrollieren und eine im Krankheitsverlauf neu auftretende Therapieresistenz frühzeitig zu erkennen. Die Forschenden aller Partnerstandorte veröffentlichten dazu ihre gemeinsame Herangehensweise.

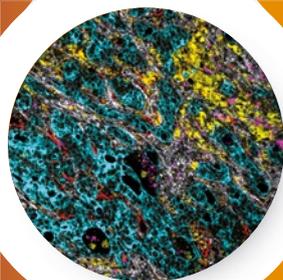
## REVEAL – neue potenzielle Angriffspunkte bei metastasiertem Dickdarmkrebs

Die vom DKTK geförderte Biomarker-Studie REVEAL, koordiniert von den Partnerstandorten München und Berlin, demonstrierte die serielle Analyse von Mutationsstatus sowie Genexpression unter Standardtherapie bei Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Dickdarmkrebs. Die Studie bietet einen vielversprechenden Ansatz, um sekundäre Resistenzmechanismen besser zu verstehen.

## Wie Hirntumoren im Takt bleiben – und warum sie das so gefährlich macht

Glioblastome sind höchst aggressive Hirntumoren. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in Heidelberg entdeckten, dass einzelne, besonders gut vernetzte Zellen im Tumorgewebe die Funktion von Schrittmachern übernehmen. Mit gravierenden Folgen: Der Eigenrhythmus des Tumorzellnetzwerks fördert Wachstum und Widerstandsfähigkeit des Hirntumors.

JULI



AUGUST

SEPTEMBER



OKTOBER



NOVEMBER

DEZEMBER



## Baden-Württemberg fördert Entwicklung innovativer Radiopharmaka

Die DKTK Abteilung Radiopharmakaentwicklung am Partnerstandort Freiburg und das Freiburger Biotec-Unternehmen 4HF starteten eine enge Zusammenarbeit im Bereich innovativer nuklearmedizinischer Therapiekonzepte. Das Förderprogramm Invest BW unter Federführung des Wirtschaftsministeriums Baden-Württemberg unterstützt dieses Vorhaben zur Identifizierung neuer Wirkstoffe für die nuklearmedizinische Behandlung von Lungen- und Prostatakarzinomen mit Drittmitteln.

## Erste nationale Konferenz Patient:innen als Partner der Krebsforschung im DKFZ

Vom 30. September bis zum 2. Oktober 2022 fand die erste nationale Konferenz **Patient:innen als Partner der Krebsforschung** statt. Die Veranstaltung wurde von Patientinnenvertreterinnen und -vertretern, vor allem aus dem NCT-Patientenbeirat, organisiert und am DKFZ durchgeführt. Die Teilnehmenden diskutierten unter dem Motto „Lernen. Kooperieren. Verändern“, wie in Deutschland die Patientenbeteiligung in der Krebsforschung vorangetrieben werden kann.

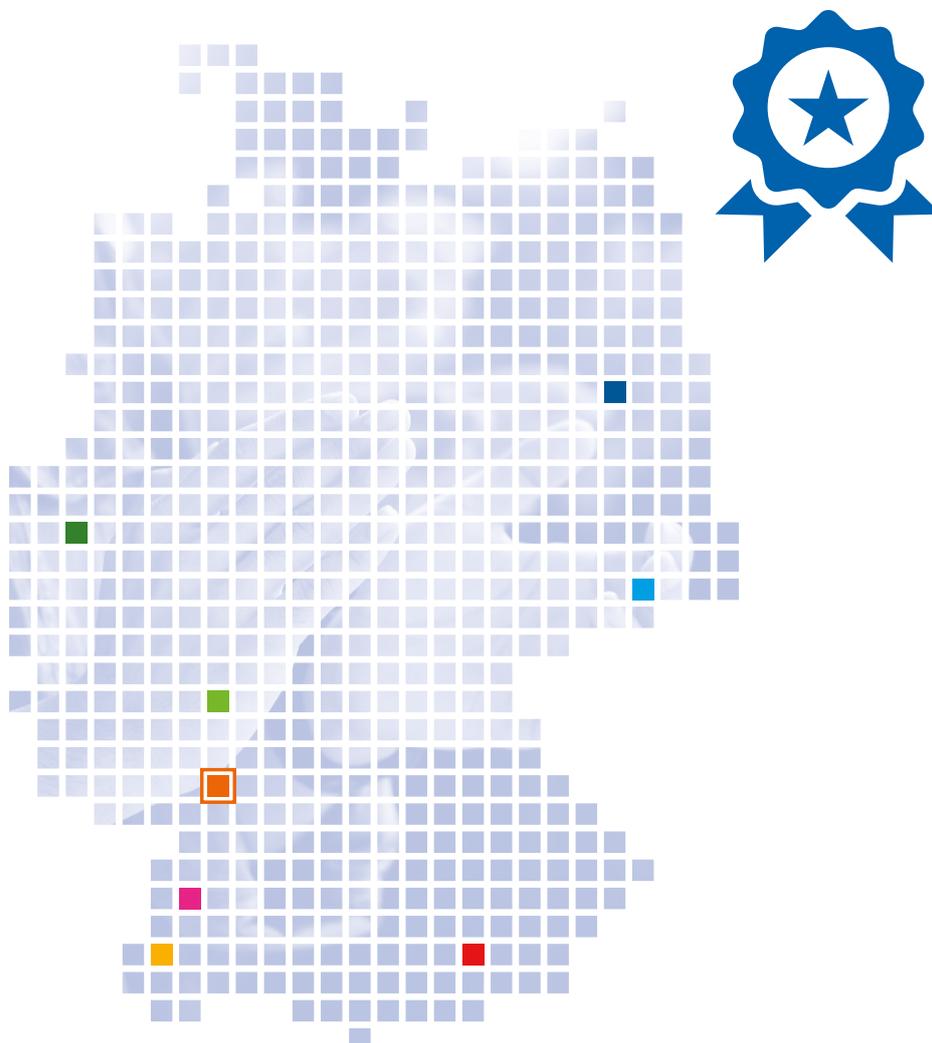
## Tumorentstehung: Was erste Läsionen in der Bauchspeicheldrüse verraten

Das duktales Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) weist trotz langjähriger Forschung noch immer eine schlechte Prognose auf. Neben der Erforschung wirksamer Medikamente kann auch eine bessere Früherkennung helfen. Da bereits vor der eigentlichen Erkrankung häufig sogenannte Vorläuferläsionen sichtbar werden, analysierte ein Team am Partnerstandort Essen/Düsseldorf die häufigsten PDAC Vorläuferläsionen umfassend morphogenetisch. Die Ergebnisse tragen zu einem besseren Verständnis der Tumorentstehung des PDAC bei.

# Wissenschaftliche Leistungen und Preise

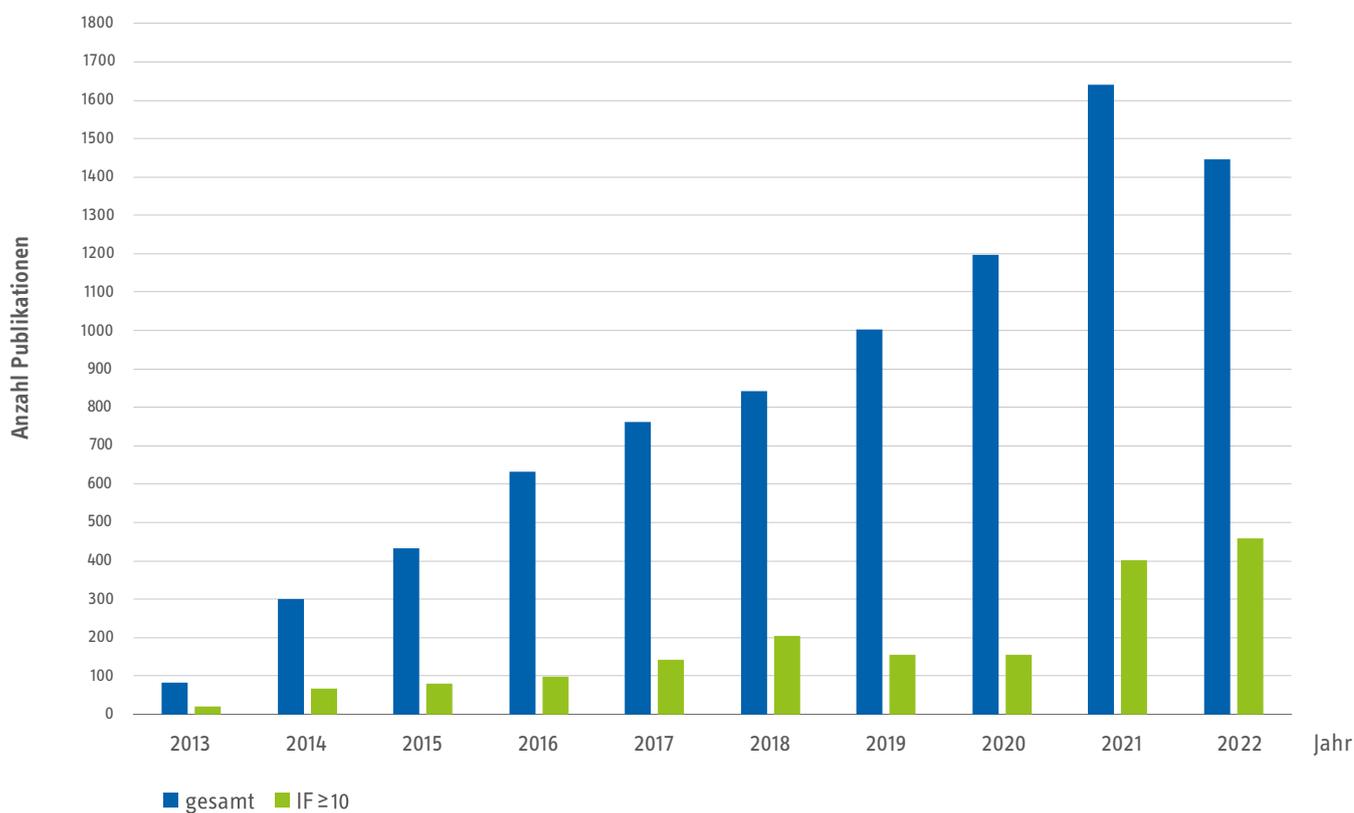
## Ausgewählte Preise und Auszeichnungen 2022

Preisträger	Preis/Auszeichnung
 Heidelberg	<b>Prof. Stefan Pfister:</b> Landesforschungspreis für angewandte Forschung des Jahres 2022  <b>Prof. Michael Baumann:</b> Ehrendoktorwürde der medizinischen Fakultät der Universität Aarhus, Dänemark
 Frankfurt/Mainz	<b>Prof. Claus Rödel:</b> Deutscher Krebshilfe Preis 2021
 München	<b>Chiara Falcomatà (DI, DKTK PhD):</b> Helmholtz-Doktorandenpreis
 Dresden	<b>David Digomann:</b> Carus-Promotionspreis
 Berlin	<b>Prof. Ulrike Stein:</b> Women in Science Achievement Award der Metastasis Research Society
 Essen/Düsseldorf	<b>Dr. Phyllis Fung-Yi Cheung:</b> AIO Science Preis
 Freiburg	<b>Prof. Robert Zeiser:</b> Präventionspreis 2022 der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
 Tübingen	<b>Dr. Judith Feucht:</b> Württembergischer Krebspreis 2022
 MASTER-Programm	<b>Prof. Stefan Fröhling/HD, Prof. Hanno Glimm/DD:</b> Paul-Martini-Preis



### DKTK Publikationen 2022

Im Jahr 2022 wurden 1446 ISI- oder Scopus-referierte wissenschaftliche Publikationen mit DKTK Affiliation veröffentlicht (Stand: 31.03.2023), davon 458 in besonders hochrangigen wissenschaftlichen Zeitschriften mit einem Impact-Faktor größer/gleich zehn (Impact-Faktor aus dem Jahr 2021). Im Jahr 2022 wurden DKTK-affilierte Publikationen 73074 Mal zitiert. Die vollständige Publikationsliste des DKTK für das Jahr 2022 ist im Internet als PDF-Datei unter folgender Adresse abrufbar: [www.dkfz.de/zbi/nolink/Publikationen-DKTK-2022.pdf](http://www.dkfz.de/zbi/nolink/Publikationen-DKTK-2022.pdf)



*Grafische Darstellung der Anzahl wissenschaftlicher Publikationen von Forschenden des DKTK unter Aufführung der DKTK Affiliation seit 2013 (Quelle Web of Science, Scopus). Publikationen in besonders einflussreichen wissenschaftlichen Zeitschriften (gemessen am Impact Faktor [IF]) sind gesondert aufgeführt. In 2013: 83 Veröffentlichungen, davon 20 mit IF ≥ 10; in 2014: 301 Veröffentlichungen, davon 68 mit IF ≥ 10; in 2015: 433 Veröffentlichungen, davon 80 mit IF ≥ 10; in 2016: 633 Veröffentlichungen, davon 99 mit IF ≥ 10; in 2017: 761 Veröffentlichungen, davon 143 mit IF ≥ 10; in 2018: 842 Veröffentlichungen, davon 204 mit IF ≥ 10; in 2019: 1002 Veröffentlichungen, davon 154 mit IF ≥ 10; in 2020: 1197 Veröffentlichungen, davon 155 mit IF ≥ 10; in 2021: 1641 Veröffentlichungen, davon 401 mit IF ≥ 10; in 2022: 1446 Veröffentlichungen, davon 458 mit IF ≥ 10.*

# Struktur und Gremien des DKTK

Das Deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) 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 Stiftungsträgerin. Im DKTK verbindet sich das DKFZ als

Kernzentrum mit onkologisch besonders ausgewiesenen Forschungseinrichtungen und Kliniken in Translationszentren an acht Standorten in Deutschland: Berlin, Dresden, Essen/Düsseldorf, Frankfurt/Mainz, Freiburg, Heidelberg, München und Tübingen.

## 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 und

den Sprecherinnen und Sprechern der Translationszentren zusammen (s. Abbildung, Stand 31.12.2022).

	<p>■ Heidelberg (Kernzentrum) Prof. Dr. med. Dr. h. c. 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>■ Dresden Prof. Dr. Mechthild Krause</p>
	<p>■ Frankfurt / Mainz Prof. Dr. Hubert Serve</p>		<p>■ Tübingen Prof. Dr. Klaus Schulze-Osthoff</p>		<p>■ München Prof. Dr. Wilko Weichert</p>
	<p>■ Freiburg Prof. Dr. Christoph Peters</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
- Senatsverwaltung für Wissenschaft, Gesundheit und Pflege Berlin
- 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. Im Jahr 2022 wurden der bisherige SAB-Vorsitzende Prof. Ulrik Ringborg sowie SAB-Mitglied Prof. Sir Alex Markham nach langjährigem Engagement verabschiedet. Prof. Elaine Mardis wurde als neue SAB-Vorsitzende gewählt.

- Prof. Scott Armstrong, Boston, MA, USA
- Prof. Sir Michael Brady, Oxford, UK
- Prof. Kevin Brindle, Cambridge, UK
- Prof. Carlos Caldas, Cambridge, UK
- Prof. Amato Giaccia, Oxford, UK
- Prof. Rama Khokha, Toronto, CA
- Prof. Elaine Mardis, Columbus, Ohio, USA (SAB-Vorsitzende)
- Prof. Holger Moch, Zürich, CH
- Stefanie Polat, Erlangen, DE
- Prof. Licia Rivoltini, Milan, IT
- Han Steutel, Berlin, DE



Die Mitglieder des Wissenschaftlichen Beirats und Lenkungsausschusses während der Sitzung am 24. Oktober 2022 (© J. Jung / DKTK).

## Koordinierungsstelle

Die DKTK Koordinierungsstelle am DKFZ in Heidelberg unterstützt den Lenkungsausschuss auf Weisung des DKFZ Vorstands bei seinen Aufgaben. Zu den Tätigkeitsgebieten zählen die wissenschaftliche und administrative Koordination, Gremienarbeit, die Mitwirkung bei der strategischen Weiterentwicklung des Konsortiums sowie die Presse- und Öffentlichkeitsarbeit des DKTK. In der zentralen Koordinierungsstelle gab es 2022 in der Leitung gleich zwei Wechsel: Im Januar übernahm Dr. Philipp Gebhardt die Position als Wissenschaftlicher Geschäftsführer des DKTK, nachdem Prof. Stefan Joos nach langjährigem Engagement in den Ruhestand verabschiedet wurde. Dr. Melanie Viel trat im Oktober die Position als Administrative Geschäftsführerin an, während Dr. Anette Reil-Held die Administration der Partnerschaften des DKFZ mit der Universitätsmedizin übernahm.

## Patientenbeirat Krebsforschung

Der Patientenbeirat Krebsforschung des DKFZ und seines translationalen Netzwerks DKTK setzt sich aus zwölf Mitgliedern zusammen und wird durch den Vorsitzenden Rudolf Hauke geleitet. Der Beirat traf sich 2022 zu seiner siebten und achten Sitzung. Im Rahmen der Patient Academy hörten die Patientenvertreterinnen und -vertreter Vorträge zum Thema „Transfer von Forschungsergebnissen in Gesellschaft, Gesundheitssystem und Wirtschaft“ und diskutierten mit den Vortragenden. Der Patientenbeirat befasste sich zudem mit den Themen „Situation der onkologischen Versorgung während 2 Jahre COVID-19-Pandemie“ und „Recht auf Datennutzung und Datenschutz“. Im Herbst 2022 fand die erste nationale Konferenz **Patient:innen als Partner der Krebsforschung** statt.



Gruppenfoto der Mitglieder des Patientenbeirats Krebsforschung bei der achten Sitzung am 30. September 2022; von links, hintere Reihe: Ralf Rambach, Uli Roth, Bastian Schwarz; mittlere Reihe: Bärbel Söhlke, Karin Arndt, Stefanie Houwaart; vordere Reihe: Rudolf Hauke, Dirk Hellrung (© 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)

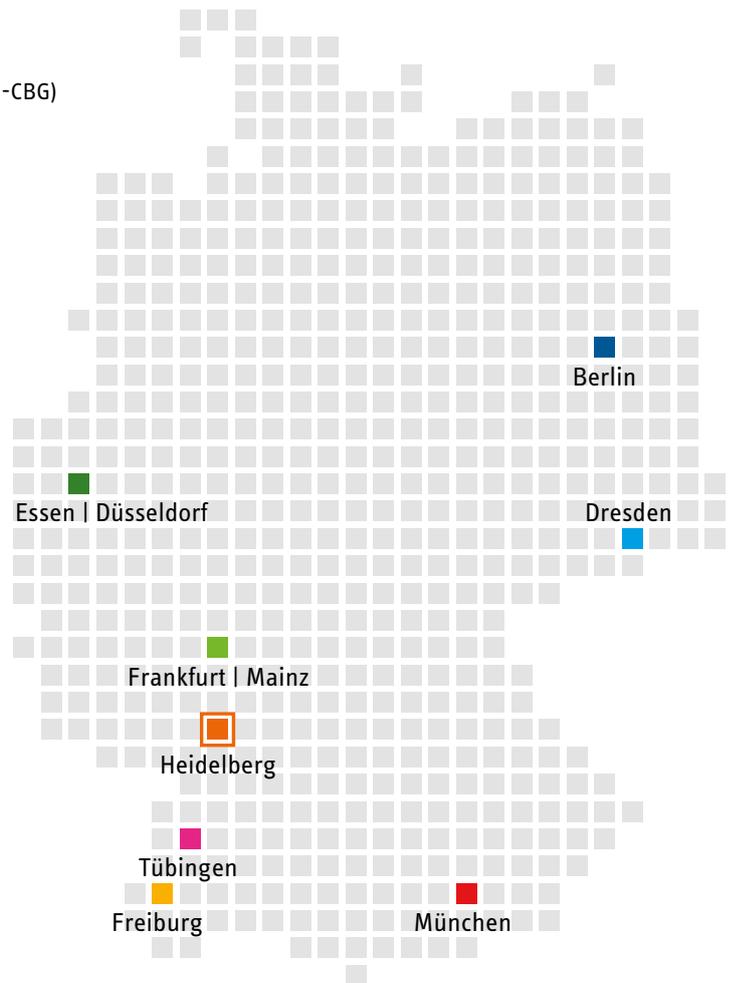
- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), DKTK Kernzentrum
  - Assoziierte Partner: Paul-Ehrlich-Institut Langen
- Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg*

### 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 ausgerichteter 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 metabolische Untersuchungen im Fokus.

### Entwicklungen im Jahr 2022

#### • DKTK Berlin 7th Cancer Retreat

Mit über 100 Forschenden fand der DKTK Cancer Retreat wieder als Präsenzveranstaltung statt. In drei Sitzungen (Krebsimmuntherapie, Funktionelle Onkologie und Molekulare Diagnostik) wurden aktuelle Forschungsansätze und -ergebnisse präsentiert und diskutiert.



Charité Campus Mitte (© Charité – Universitätsmedizin Berlin)



DKTK Berlin Retreat 2022 – endlich wieder in Präsenz  
(© Gudath / Charité – Universitätsmedizin Berlin)

- Förderbewilligung für Zentrum für Gen- und Zelltherapie**  
 Gefördert durch das BMBF planen die Charité, das Berliner Institut für Gesundheitsforschung in der Charité (BIH) und Bayer den Aufbau eines Zentrums für Translation in der Gen- und Zelltherapie.
- Nachwuchsförderung**  
 Im kompetitiven DKTK Young Investigator Call wurden sechs Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftler für eine Förderung zum Aufbau der ersten eigenen Arbeitsgruppe ausgewählt.
- Preise & Auszeichnungen**  
 Prof. Angelika Eggert (Pädiatrische Onkologie) wurde in die Nationale Akademie der Wissenschaft Leopoldina aufgenommen. Prof. Anton Henssen (Pädiatrische Onkologie) erhielt die Mildred-Scheel-Professur für Funktionelle pädiatrische Krebsgenomik, Prof. Jalid Sehouli (Gynäkologie) den Ernst Wertheim Preis für herausragende Persönlichkeiten in der gynäkologischen Onkologie und Prof. Ulrike Stein den Women in Science Achievement Award der Metastasis Research Society.
- Highlight-Publikationen**  
 Nasenhöhlenkrebs: KI ermöglicht Durchbruch in der Diagnostik – Forschende der Charité und der LMU finden vier klinisch relevante Tumor-Gruppen (Jurmeister et al., Nat Commun 2022).  
 Neuer Ansatz gegen Knochenmarkkrebs durch modernste Proteinanalysen entdeckt (Ng, Ramberger et al., Nat Commun 2022).  
 Lymphdrüsenkrebs: Zentraler Signalweg in der Tumorentstehung aufgeklärt (Schick et al., Nat Commun 2022).

## 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 an der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

### Stellvertretende Standortsprecherin:

Prof. Esther Troost, Dekanin der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus Dresden, Direktorin der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Professur für Bildgestützte Hochpräzisions-Strahlentherapie an der Technischen 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.

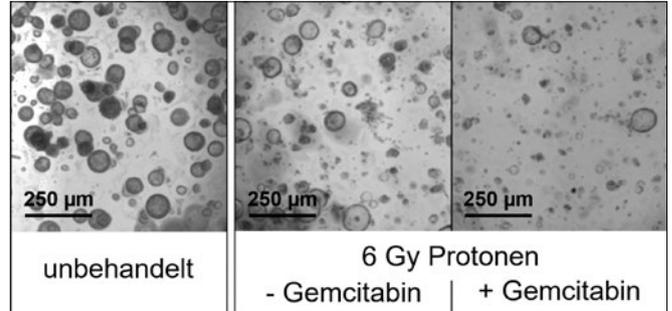
### Entwicklungen im Jahr 2022

#### • Biomarker-Signaturen

Die Rekrutierung für die prospektive Biomarker-Studie HNprädBio wurde abgeschlossen, sodass nun die Validierung



Protonentherapie (© Ketchum Pleon / Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden)



Mikroskopaufnahmen von Pankreaskarzinom-Organoiden mit und ohne Protonenbehandlung. Die Kombination mit dem Chemotherapeutikum Gemcitabin verstärkt den therapeutischen Effekt. (© Max Naumann et al., Cancers (Basel) 2022)

der im DKTK entwickelten Biomarker für die personalisierte Radioonkologie erfolgen kann – ein wichtiger Schritt für die Translation der Ergebnisse in die Klinik. In Dresden wurde zudem gezeigt, dass Bildmerkmale aus der medizinischen Bildgebung den prognostischen Wert von genetischen Biomarker-Signaturen erhöhen können.

#### • Protonentherapie

Auch 2022 wurden nahezu alle mit einer Protonentherapie behandelten Patientinnen und Patienten in klinische Studien eingeschlossen. In einer retrospektiven Studie konnten eine erhöhte Sensitivität von Gehirngewebe in der Nähe der Ventrikel und eine räumliche Korrelation von Bildveränderungen in der Magnetresonanztomographie (MRT) mit der Relativen Biologischen Wirksamkeit (RBW) von Protonenstrahlen gezeigt werden. Die patientenindividuelle Reichweitenvorhersage mittels DECT (Dual-Energy-CT) wurde in die klinische Routine eingeführt.

#### • Präklinische Forschung

An der experimentellen Beamline wurden Organoid-Kulturen von Rektum- und Pankreaskarzinomen bestrahlt, um die Wirkung radiosensibilisierender Substanzen zu untersuchen, und an Zellkulturmodellen des Prostatakarzinoms wurde für Protonen ein höheres Potenzial zur Bekämpfung von Krebsstammzellen im Vergleich zu Photonen gezeigt.

#### • Neuer DKTK Juniorgruppenleiter

Dr. Jovan Mircetic erforscht seit April 2022 als neuer DKTK Juniorgruppenleiter mit klinischen Kolleginnen und Kollegen Tumorresistenzen gegenüber Standardtherapien mittels CRISPR-Technologie am Tumor-Organoidmodell.

## DKTK Partnerstandort Essen/Düsseldorf

### Standortsprecher:

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

### Stellvertretende Standortsprecherin:

Prof. Selma Ugurel, Klinik für Dermatologie

### Forschungsprofil

Die Stärke des Partnerstandorts Essen/Düsseldorf liegt in der Konzeption und Durchführung innovativer klinischer Studien und Patienten-naher translationaler Forschung. Drei DKTK Abteilungen sind in das WTZ als strukturgebende Einrichtung und Onkologisches Spitzenzentrum der Deutschen Krebshilfe sowie das ausgewählte neu gegründete NCT West (mit Köln) eingebettet:

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

sowie am UK Düsseldorf die Forschungsgruppe

- Pädiatrische Neuroonkogenomik (Prof. Marc Remke).

Drei DKTK Programme werden vom DKTK Standort Essen/Düsseldorf (co)koordiniert (MDEB, CI, MTT).

Der Standort fokussiert in enger Verzahnung mit fakultären Schwerpunkten (u. a. SFB1430, KF0337/2, GRK2762; Einbindung aller DKTK Abteilungen) auf drei vernetzte Programme: (i) Tumorevolution und Plastizität; (ii) Tumormikroumgebung; (iii) Wirkstoffforschung. Weitere Schwerpunkte der DKTK Faculty sind hieraus abgeleitete Methoden zu Monitoring und Prädiktion von Therapieansprechen (AI, multimodale Bildgebung, Immunmonitoring, Flüssigbiopsien) und multimodale Therapiestrategien.

### Entwicklungen im Jahr 2022

#### • Neue Initiativen des BMBF

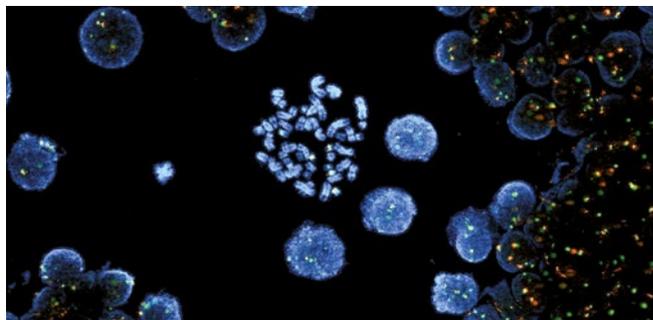
Zwei Initiativen zur Verbundforschung zu Tumorerheterogenität sind unter Sprecherschaft (SATURN3) bzw. starker Mitwirkung (HEROES) des Standorts gestartet.

#### • Hirntumor-Forschung

In Glioblastomen wurden Therapie-resistente ALDH1A1+/pAKT+ Subklone charakterisiert. Die seit 2019 bestehende



WTZ Forschungsgebäude (© Scheffler-Lab)



Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) für das BCL2L1-Gen, welches für ein Krebs-relevantes Protein kodiert (orange), und das Zentromer von Chromosom 20 (grün) in der Metaphase einer Merkelzellkarzinom-Zelllinie (© Becker-Lab)

DKFZ BAYER-Allianz, eine DKTK Pilotinitiative für Wirkstoffkandidaten bei Hirntumoren, wurde erfolgreich fortgesetzt.

#### • Immuntherapie

Neben großen multizentrischen Studien (IMMUNED, ADMEC-0) wurden auch mehrere sogenannte „low interventional trials“ (BONEMET, AliCe) rekrutiert, von denen Biomaterialien zur Charakterisierung (Transkriptom, Epigenom, TCR-Repertoire) der therapeutisch modulierten Immunantwort gegen solide Tumore eingesetzt werden.

#### • Tumore des Verdauungstrakts

Ergebnisse der DKTK geförderten multizentrischen MEMORI-Studie zur PET-basierten Therapiestratifizierung beim Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs wurden publiziert. Im Pankreaskarzinom wurde ein Mechanismus für Immunflucht identifiziert. Durch DKTK Forschung vorbereitete IITs (Investigator Initiated Trials, Phase I/II: SEPION, COMBAT-BIL, Phase III: METAPANC) sind aktiv.

#### • Tumorcharakterisierung und Diagnostik

Die lncRNA HHIP-AS1 wurde als molekularer Treiber von Sonic-Hedgehog-abhängigen Tumoren inklusive Medulloblastomen charakterisiert. Zudem wurden neue ddPCR-basierte diagnostische Tests zur schnellen und sensitiven molekularen Diagnostik von Gliomen entwickelt.

#### • Radiopharmazeutika

Das prospektive interventionelle IIT für 68Ga-FAPI-46 hat 80 Prozent der Zielpatientinnen und -patienten in 2022 rekrutiert. Daten zur Sicherheit und Effektivität von 90Y-FAPI-46 wurden veröffentlicht. Erfolgreiche Teilnahme am TACTICAL (Therapy ACceleration To Intercept Cancer Lethality) Award Consortium der Prostate Cancer Foundation (PCF).

## DKTK Partnerstandort Frankfurt/Mainz

### Standortsprecher:

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

### Stellvertretender Standortsprecher:

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

### Forschungsprofil

Frankfurt und Mainz tragen komplementär zu diesem DKTK Standort bei. Unter Frankfurter Federführung beschäftigt sich der Standort mit der Entwicklung neuer Arzneimittel und innovativer Therapiestrategien gegen Krebserkrankungen. Schwerpunkte sind dabei die Erforschung von Tumorphathogenese, Tumormikromilieu und Therapieresistenz, die molekulare Diagnostik, die Datenwissenschaften sowie die Entwicklung und Validierung von neuen Therapiestrategien.

Unter Mainzer Federführung wartet der Standort mit einem innovativen Immuntherapieprogramm mit Fokus auf neuartige immuntherapeutische Ansätze auf, beispielsweise mRNA-Impfstoffe der nächsten Generation und tumorantigen-spezifische Antikörper. Ein weiterer gemeinsamer Fokus liegt auf dem Gebiet der Zelltherapie.

Der DKTK Standort verfügt über große Erfahrung in der klinischen Translation, insbesondere bei Leukämien, Lymphomen, kindlichen Tumoren, Hirntumoren, kolorektalen Karzinomen sowie dem Magen- und Mammakarzinom. Mit dem Ziel, standortübergreifend Zugang zu forschungsrelevanten Daten zu ermöglichen, erarbeitet und koordiniert der Standort Frankfurt mit der CCP ein förderiertes Konzept der Datenhaltung und -suche für das gesamte DKTK.

### Entwicklungen im Jahr 2022

#### • Darmkrebs-Therapie

Arbeiten der Arbeitsgruppe von Prof. Florian Greten (Nicolas et al., Cancer Cell 2022) bildeten die Grundlage für die ACO/ARO/AIO-21-Studie unter klinischer Federführung von Prof. Emmanouil Fokas und Prof. Claus Rödel. Diese untersucht, ob mittels IL-1 Rezeptor-Blockade das Tumormikromilieu reprogrammiert werden kann, um in Kombination mit Strahlen-



Begutachtung des Frankfurt Cancer Instituts im Herbst 2022 durch das Hessische Ministerium für Wissenschaft und Kunst (HMWK) (© Monika Schmitz)



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

therapie eine Verbesserung des Therapieerfolgs beim Rektumkarzinom zu bewirken.

#### • Proteomik und Bioinformatik

In enger Kooperation der Frankfurter DKTK Professoren Thomas Oellerich und Florian Büttner konnte mittels proteogenomischer Analysen und innovativer Bioinformatik ein neuer, klinisch relevanter Subtyp der akuten myeloischen Leukämie identifiziert werden (Jayavelu et al., Cancer Cell 2022).

#### • Erfolgreiche Verlängerung des FCI

Im Herbst 2022 erfolgte nach erfolgreicher Begutachtung die Verlängerung des LOEWE-Zentrums Frankfurter Cancer Institute (FCI, 2023 – 2025, Sprecher: Prof. Florian Greten), welches wichtige Synergien mit den lokalen und überregionalen DKTK Aktivitäten schafft.

#### • DKTK Joint Funding-Programm

Mit „NoviCARAZA“ (Leitung: Prof. Evelyn Ullrich) und „MIMETIC“ (Leitung: Prof. Tobias Bopp) koordiniert der Standort zwei DKTK Joint Funding-Projekte mit Fokus auf Zell- und Immuntherapien.

#### • Neuer Mainzer Sonderforschungsbereich

In Mainz wurde ein neuer DFG-Sonderforschungsbereich/Transregio zur Erforschung der „Heterogenität und funktionellen Spezialisierung regulatorischer T-Zellen in unterschiedlichen Mikromilieus“ eingerichtet, um das volle Potenzial regulatorischer T-Zellen für eine maßgeschneiderte Immuntherapie auszuschöpfen (Sprecher: Prof. Ari Waisman).

## 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 (UKF)

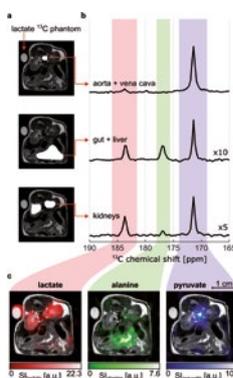
### Forschungsprofil

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, beispielsweise den Sonderforschungsbereich SFB 1479 Oncogene-driven immune escape, den SFB 992 Med. Epigenetik, das Schwerpunktprogramm SPP 2177 Radiomics, das Konsortium SATURN3 für Tumorerheterogenität bei schwer behandelbaren Krebsarten oder die Medizininformatik-Initiative, was zu verschiedenen translationalen Projekten und klinischen Studien führte. Dabei dient unter anderem das MTB, das interdisziplinäre und personalisierte Therapieempfehlungen durch fortschrittliche molekulare Diagnostik und Datenanalyse erteilt, als Ausgangspunkt für die Entdeckung neuer Erkenntnisse durch vorwärts- und rückwärtsgerichtete Translation.

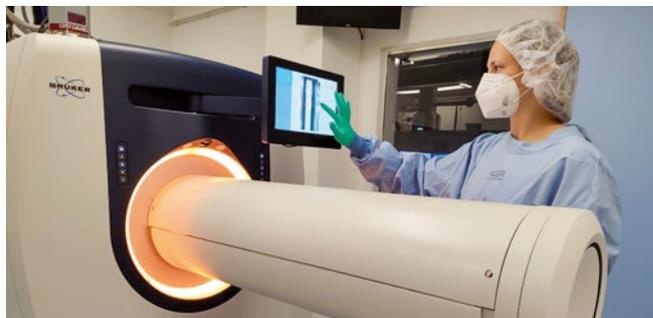
Ebenso profitieren anwendungsorientierte DKTK Forschungsprojekte im Bereich der Radiopharmakaentwicklung von der Nähe zu und der Interaktion mit der Klinik für Nuklearmedizin und dem CCCF. Gezielte molekulare Therapieansätze, innovative Datenanalyse und die Weiterentwicklung von Diagnosemethoden durch molekulare Bildgebung sind weitere Kernkompetenzen des Standortes, beispielsweise das PSMA-Diagnoseverfahren bei Prostatakrebs.

### Entwicklungen im Jahr 2022

Der DKTK Standort Freiburg erzielt in seinen drei Forschungsschwerpunkten (Epigenetics & Oncogenic signalling, Imaging & Radiation Therapy und Functional & Translational Genomics) wichtige Ergebnisse im Hinblick auf die Translation für die fünf DKTK Programme.



*In-vivo-Maus-MRT der metabolischen Umwandlung von [1-13C]Pyruvat-d3 hyperpolarisiert durch reversiblen Austausch mit Parahydrogen (© Maissin, H. de et al., ChemRxiv. Cambridge: Cambridge Open Engage 2023, under CC BY NC 4.0 License)*



*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)*

### • Ausbau von Infrastrukturen und Plattformen

Die Organoid-Plattform Freeze-O wurde eingeführt. Sie interagiert eng mit der Strategischen Initiative „DKTK Organoid-Plattform“, um den Fokus auf Patient:innen-abgeleitete Organoiden und die reverse Translation zu stärken. Zudem ermöglicht die integrierte Datenanalyse-Plattform (AG Börries) die integrierte Verarbeitung, Analyse und Interpretation von Daten aus verschiedenen Quellen mit Hilfe von KI-basierten Methoden in der Bioinformatik, was die Generierung von neuen Hypothesen unterstützt.

### • Förderung in der Nuklearmedizin

Die Abteilung Radiopharmakaentwicklung (Prof. Matthias Eder) und das Freiburger Biotec-Unternehmen 4HF werden gemeinsam innovative neue Wirkstoffe für die nuklearmedizinische Behandlung von Lungen- und Prostatakarzinomen identifizieren, die dann über Infrastrukturen des DKTK und der Klinik für Nuklearmedizin am UKF bis hin zur klinischen Anwendung entwickelt werden. Das Förderprogramm Invest BW unterstützt dieses Vorhaben mit einem Zuschuss in Höhe von 1,6 Millionen Euro.

### • DKTK Joint Funding-Programm

Start des DKTK Joint Funding-Projekts HYPERBOLIC (Koordination: Dr. Andreas Schmidt). Dieses kooperative DKTK Projekt etabliert ein Expertengremium für die effiziente Translation neuer Entwicklungen der hyperpolarisierten MRT (HP-MRT) in die präklinische Forschung und klinische Anwendungen und ermöglicht Einblicke in Tumormerkmale, die dringend für die Verlaufskontrollen, personalisierte Therapie und zukünftige Diagnostik benötigt werden.

## DKTK Kernzentrum Heidelberg

### Vorstand DKFZ und DKTK Kernzentrum:

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

### Sprecher Translationszentrum Heidelberg:

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

### Stellvertretende Sprecherin Translationszentrum Heidelberg:

Dr. Christiane Opitz, Leiterin der Abteilung Metabolischer Crosstalk bei Krebserkrankungen am DKFZ (seit 1/2023)

## 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 Koordination der wissenschaftlichen Aktivitäten und der administrativen sowie standortübergreifenden Prozesse und ii) zusammen mit dem NCT Heidelberg, dem von DKFZ und Klinikum/Medizinischer Fakultät der Universität Heidelberg getragenen NCT, das lokale Translationszentrum des DKTK in Heidelberg. Das DKFZ ist Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft, welche die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland darstellt, und zählt zu den führenden Krebsforschungszentren weltweit. Medizinische Fakultät und Klinikum Heidelberg bilden einen der größten und erfolgreichsten universitären Medizinstandorte in Deutschland. Das NCT vereint patientenbezogene Forschung und Patientenversorgung unter einem Dach.

Der Standort Heidelberg deckt das gesamte Portfolio der translationalen Krebsforschung ab – von der Grundlagenforschung bis hin zu klinischer, Präventions- und 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.



DKFZ Hauptgebäude (© Tobias Schwerdt / DKFZ)



Am 24. Oktober 2022 fand die Sitzung des DKTK Wissenschaftlichen Beirats (SAB) am DKFZ in Heidelberg statt (© DKTK)

## Entwicklungen im Jahr 2022

### • DKTK Joint Funding-Programm

Im Verlauf der neunten Ausschreibung des Programms wurden mit CD276xCD3, INVENT4GB, PerVision, HYPERBOLIC, NoviCARAZA und PredictAHR sechs Projekte zur Förderung ausgewählt und mit MIMETIC ist ein studienbegleitendes Projekt gestartet, alle unter Heidelberger Beteiligung. Zudem wurde die Strategische Initiative DKTK Organoid-Plattform initiiert.

### • Infrastrukturen

In den Datenbanken der CCP wurde die Arbeit an der neuen Technologie zur förderierten Suche von sensiblen Patientendaten vorangetrieben. Mehrere multizentrische Projekte befinden sich in verschiedenen Stadien. Im Herbst fand der dritte vom Heidelberger MASTER-Team organisierte HARPOON-Workshop zur Harmonisierung molekularer Tumorboards statt.

### • Patientenbeteiligung

Der Patientenbeirat Krebsforschung von DKFZ und DKTK traf sich regelmäßig. Vom 30. September bis zum 2. Oktober fand die erste nationale Konferenz **Patient:innen als Partner der Krebsforschung** am DKFZ statt.

### • Nachwuchsförderung

In der zentralen Koordination der DKTK School of Oncology wurden standortübergreifende Vortragsreihen, Workshops und Symposien organisiert, beispielsweise in Zusammenarbeit mit dem DKFZ Postdoc Program und den anderen DZG.

### • Kommunikation

Über die Koordinierungsstelle wurde die DKTK Fachcommunity wie auch die interessierte Öffentlichkeit unter anderem über die Website, Pressemeldungen, Artikel und Newsletter informiert. Zudem wurden zentrale Veranstaltungen und regelmäßige Treffen zwischen den Partnerstandorten organisiert.

## 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 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sowie Ärztinnen und Ärzte des DKTK Standortes München gemeinsam bearbeiten. Dabei fußen die Ansätze auf der funktionellen Charakterisierung von Krebserkrankungen in präklinischen Modellsystemen, mit dem Ziel, neue molekulare Krebsmechanismen aufzuklären.

Die gewonnenen Erkenntnisse werden in passgenaue, individuell auf den Tumor zugeschnittene, molekular zielgerichtete Therapieformen für Patientinnen und Patienten übersetzt. Beide Kernbereiche der mechanistischen Modellierung und der molekular ausgerichteten 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 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 2022 als Hybridveranstaltung: Die Keynote-Lectures zeigten, wie KI in Datenwissenschaft und Medizin integriert werden kann (Prof. Joachim Schultze, DZNE Bonn) sowie neue Therapieansätze bei AML, die auf Epigenetik und Epitranskriptomik basieren (Prof. Carsten Müller-Tidow, Heidelberg).

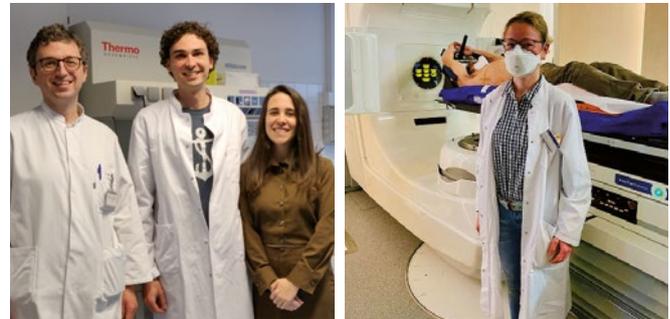
### Entwicklungen im Jahr 2022

#### • Munich OncoTrack

Die Münchner Fellows der DKTK School of Oncology nehmen an verschiedenen Kurzrotationen „über die Isar“ am Munich



Eröffnung des Patientenhauses am CCC München (© LMU Klinikum)



Munich OncoTrack – Fellows der DKTK School of Oncology besuchten Fachabteilungen „über die Isar“: links in der Klinik und Poliklinik für Chirurgie, MRI, mit Paul Kerbs, LMU Klinikum (Mitte), Carmen Mota Reyes und I. Ekin Demir (© Paul Kerbs), rechts in der Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie, MRI, mit Susanne Flach, LMU Klinikum, und einem Patienten (© Susanne Flach)

OncoTrack teil und rotieren vom Klinikum rechts der Isar (MRI) an das LMU Klinikum oder in die andere Richtung. Innerhalb von drei Jahren erhalten sie so gezielt Einblicke in Bereiche jenseits ihres eigenen onkologischen Fachbereichs (s. Abbildung).

#### • Eröffnung Patientenhaus

Im April 2022 wurde das Patientenhaus als neue Anlaufstelle für Krebspatientinnen und -patienten sowie deren Angehörige geschaffen (s. Abbildung). Dort können sie ergänzend zur schulmedizinischen Behandlung umfassende Beratung und Unterstützung in den Bereichen Psycho-Onkologie, Ernährung und Komplementärmedizin erhalten.

#### • Neue Publikationen in 2022

Münchner Forschende erzielten den größten Fortschritt bei der Erfassung des Maus-Proteoms als onkologischen Modellorganismus im letzten Jahrzehnt (Giansanti et al., Nat Methods 2022), erforschten den Effekt von AP4 als onkogenem Zielgen auf die Chemo-Resistenz bei Darmkrebs (Chou et al., Mol Cancer 2022) und erkannten, dass durch Veränderung der Tumorumgebung Bauchspeicheldrüsenkrebs angreifbarer für Medikamente wird (Falcomatà et al., Nat Cancer 2022). Mit den weiteren DKTK Standorten zeigten sie in der MASTER-Studie Testmöglichkeiten für Therapien bei seltenen und erblich bedingten Krebsarten (Jahn et al., Ann Oncol 2022).

#### • Internationaler Immunonkologiekongress

Im September 2022 fand der 9. 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

### Stellvertretende 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 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zellvermittelte Therapien (CAR-T-Zell-Therapien) und onkolytische Viren (Virotherapie). Ergänzend zum immunonkologischen Fokus stellen die Bereiche „Funktionelle und Multiparametrische Bildgebung“ sowie „Funktionelle Genomik und akademische Wirkstoffentwicklung“ weitere Schwerpunkte dar. Für die Entwicklung personalisierter Impfstoffe werden bei jedem Patienten bzw. jeder Patientin die jeweils tumorspezifischen Antigene (Zelloberflächen-Strukturen, die vom Immunsystem erkannt werden) identifiziert, um daraus einen patientenindividuellen Impfstoff herzustellen. Die Wirksamkeit der Immuntherapie wird in einer Immun-Monitoring-Einheit überwacht. Intensiv verfolgt werden auch die Entwicklung und Anwendung optimierter monospezifischer und bispezifischer Antikörper. Sie fördern die Interaktion von Immun- mit Krebszellen, wodurch diese gezielt bekämpft werden. Neben bereits anwendungsreifen Antikörpern befinden sich verschiedene vielversprechende Antikörperformate in der Entwicklung.

### Entwicklungen im Jahr 2022

#### • DKTK Joint Funding-Programm

Es fand eine First-Line-Evaluation von CC-1 bei Patienten mit biochemischem Rezidiv des Prostatakarzinoms statt. Förderung zwei neuer Projekte mit Koordination in Tübingen: CD276xCD3 (Prof. Helmut Salih) und PerVision (Dr. Martin Ebinger).

#### • Bispezifische Antikörper

Die Rekrutierung für die FIH(first in human)-Studie mit dem bispezifischen Antikörper CC-1 (PSMAxCD3) bei Patienten mit



Massenspektrometrie-basierte Immunozeptidomanalyse zur Identifizierung tumorspezifischer Antigene (© Beate Armbruster / Universitätsklinikum Tübingen)



Abgefüllter Peptidimpfstoff für Studienzwecke (© Britt Moulien / Universitätsklinikum Tübingen)

kastrationsresistentem Prostatakarzinom startete. Zudem konnte eine FIH-Studie zur Evaluation des bispezifischen Antikörpers CC-3 (B7-H3xCD3) bei kolorektalem Karzinom etabliert werden. Außerdem konnten neue Immunzytokine aus Fc-optimierten CD19- und CD20-Antikörpern in Kombination mit einer optimierten Form von IL-15 entwickelt werden.

#### • Peptidimpfstoffe

Eine Phase-I-Studie zur Evaluation eines Peptidimpfstoffes gegen ein DNAJB1-PRKACA-Fusions-basiertes Neoepitop in Kombination mit Immun-Checkpoint-Inhibition wurde vorbereitet. Zudem konnte die Phase-II-Studie zur Evaluation des COVID-19-T-Zell-Aktivators CoVac-1 in Krebspatientinnen und -patienten mit Antikörpermangel abgeschlossen werden.

#### • Personalisierte Krebsimpfstoffe

Das Spin-off-Unternehmen ViferaXS zur Entwicklung von personalisierten Krebsimpfstoffen und Peptid-basierten T-Zell-Aktivatoren wurde gegründet.

#### • Seneszenzmarker

Es wurde eine Phase-I-Studie mit einem neuen proprietären PET-Seneszenzmarker zur Detektion „therapieinduzierter Seneszenz“ bei soliden Tumoren begonnen.

#### • Wirkstoffentwicklung

Neben der akademischen Entwicklung und frühen klinischen Testung verschiedener niedermolekularer Substanzen und Kinase-Inhibitoren zur zielgerichteten Krebstherapie wurde eine Phase-I-Studie zur Testung eines MKK4i-Inhibitors, der vom Tübinger Start-up-Unternehmen HepaRegeniX entwickelt wurde, erfolgreich abgeschlossen.

# Finanzen und Personal

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

## Ausgaben

Im Jahr 2022 wurden im DKTK 29,9 Mio. Euro verausgabt. Für Personal wurde mehr als die Hälfte verwendet (55 Prozent). Etwa ein Drittel der Ausgaben wurde für Sachmittel (37 Prozent) sowie acht Prozent für Investitionen eingesetzt.

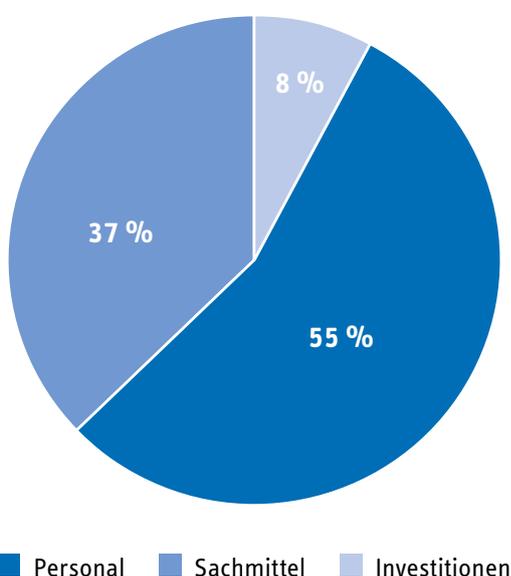


Abbildung: Aufteilung der Ausgaben des DKTK 2022

## Personal

Im Jahr 2022 wurden im DKTK 305 Personen bzw. 243 Vollzeit-äquivalente finanziert (Stand: 31.12.2022). Den größten Anteil daran machen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler mit 34 Prozent aus. Promovierende („Doctoral Researchers“) sind mit 19 Prozent vertreten. Etwa ein Viertel der DKTK finanzierten Beschäftigten (24 Prozent) besteht aus wissenschaftsunterstützenden Mitarbeitenden, z. B. technischen Assistentinnen und Assistenten, und 23 Prozent des Personals sind in koordinierenden Funktionen und Infrastrukturen tätig.

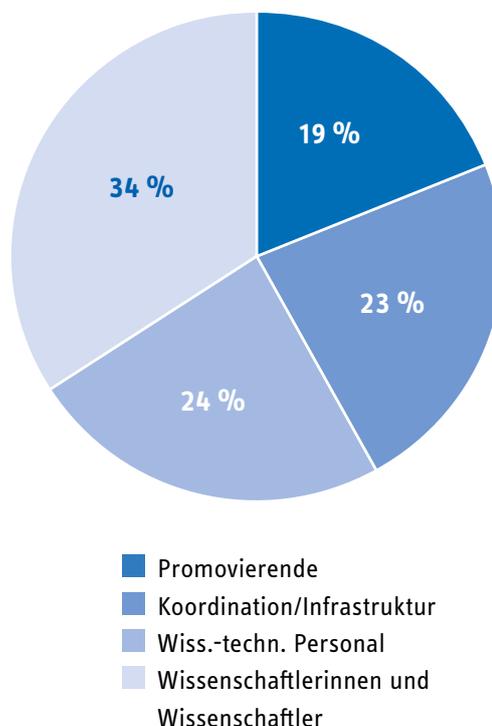


Abbildung: Zusammensetzung des Personals

Das DKTK Personal ist international. Etwa 28 Prozent der Beschäftigten kommen aus dem Ausland. 37 Nationalitäten sind vertreten. Vom DKTK finanzierten Personal sind 63 Prozent Frauen. In den DKTK Gremien liegt der Frauenanteil im Lenkungsausschuss bei 30 Prozent und im Wissenschaftlichen Beirat bei 36 Prozent. Neben den DKTK finanzierten Beschäftigten wirken im DKTK noch viele weitere Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler mit, die aus Eigenmitteln der Partner finanziert werden. Insgesamt sind im DKTK mehr als 1.000 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sowie forschende Ärztinnen und Ärzte aktiv.

## Neue Professuren und Nachwuchsgruppen

Dr. Jovan Mircetic trat am 1. April 2022 die Stelle als DKTK Juniorgruppenleiter für Forward Genetics for Translational Solid Cancer Research am DKTK Standort Dresden an.

# Abkürzungsverzeichnis

AML	Akute myeloische Leukämie
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
CAR	Chimärer Antigenrezeptor
CCC	Comprehensive Cancer Center
CCP	Klinische Kommunikationsplattform (Clinical Communication Platform)
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
DKTK	Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung
DZG	Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung
INFORM-Programm	INdividualized Therapy FOr Relapsed Malignancies in Childhood – Präzisionsonkologieprogramm für fortgeschrittene Krebserkrankungen bei Kindern
JIP	DKTK Joint Imaging Platform
KI	Künstliche Intelligenz
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
MASTER-Programm	Molecularly Aided Stratification for Tumor ERadication – Präzisionsonkologie-Programm für fortgeschrittene Krebserkrankungen bei Erwachsenen von DKFZ, NCT und DKTK
MTB	Molekulares Tumorboard
MRT	Magnetresonanztomographie
NCT	Nationales Centrum für Tumorerkrankungen
NK	Natürliche Killerzellen
PDO	Patienten-abgeleitete Tumor-Organoiden (engl.: <i>patient tumor-derived organoid</i> )
PDX	Patienten-abgeleitete Xenograft Modelle (engl.: <i>patient-derived xenograft</i> )
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RACoon	RAdiological COoperative Network zur COVID-19-Pandemie
RadPlanBio	RadiationDosePlan-Image/Biomarker-Outcome
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. Dr. med. Dr. h. c. Michael Baumann  
 Ursula Weyrich

### Leitung der DKTK Koordinierungsstelle:

Administrative Geschäftsführung: Dr. Melanie Viel  
 Wissenschaftliche Geschäftsführung: Dr. Philipp Gebhardt

### Redaktion und Projektmanagement:

Dr. Nadine Ogrissek

### Layout:

Piva & Piva  
 Studio für visuelles Design, Darmstadt

### Druck:

CITY-DRUCK Offsetdruck GmbH  
 Heidelberg

[www.dktk.org](http://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 1662  
E-Mail [dktk@dkfz-heidelberg.de](mailto:dktk@dkfz-heidelberg.de)  
[www.dktk.org](http://www.dktk.org)