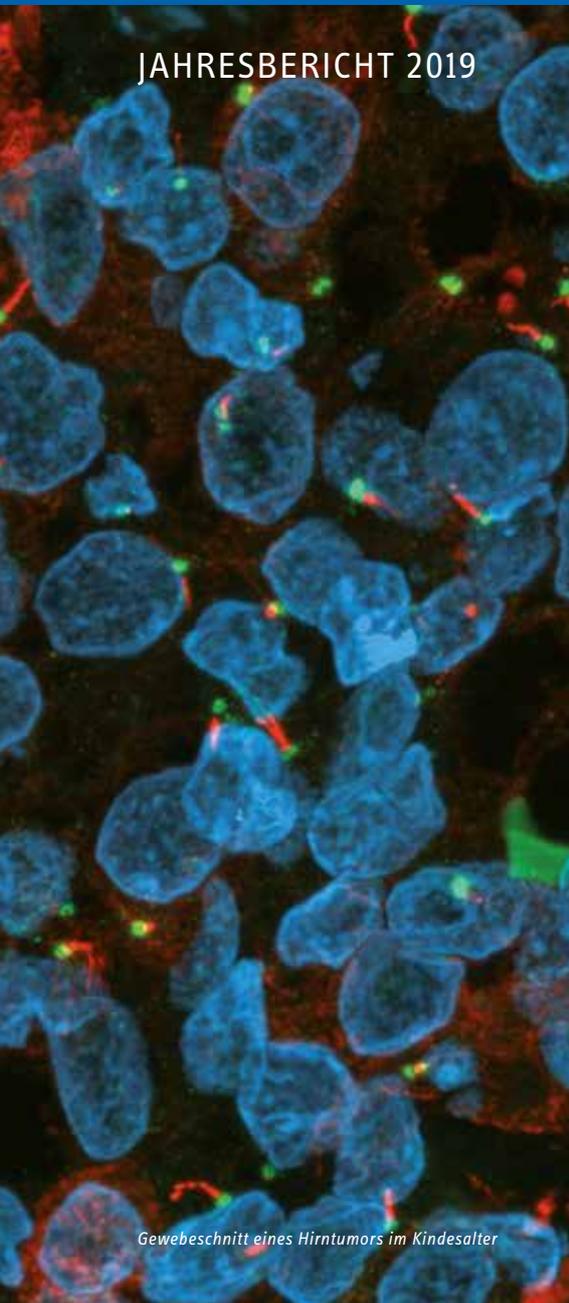


Gemeinsam gegen Krebs – Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung

JAHRESBERICHT 2019



Gewebeschnitt eines Hirntumors im Kindesalter



Titelbild: Klinik und Forschung – Dr. Marc Remke ist Arzt am Kindertumorzentrum des Klinikums Düsseldorf. Seine Arbeitsgruppe untersucht am DKTK-Partnerstandort Essen / Düsseldorf die Biologie von bösartigen Hirntumoren bei Kindern. Die Zellfärbung zeigt den Gewebeschnitt eines Hirntumors im Kindesalter: Zu sehen sind die Zellkerne (blau) und primären Zilien – umgangssprachlich auch manchmal „Zellantennen“ genannt (rot und grün), die bei der Erkrankung eine Rolle zu spielen scheinen. (© Dr. Marc Remke, Lena Blümel / Universitätsklinikum Düsseldorf)

Vorwort	5
Über das DKTK	6
Forschungsprogramme – Erfolge in 2019	10
Molekulare Mechanismen der Krebsentstehung	10
Molekulare Diagnostik, Früherkennung und Biomarker	12
Zielgerichtete Therapien	14
Krebsimmuntherapie	16
Strahlentherapie und Bildgebung	18
Forschungsinfrastrukturen	20
Klinische Kommunikationsplattform –	
Digitaler Wandel in der personalisierten Medizin	20
Forschungsplattform Krebsgenom und Krebsproteom	22
Klinische Studien im DKTK	25
Nachwuchsförderung	28
Technologietransfer	30
Nationale und internationale Kooperationen	31
DKTK in der Öffentlichkeit	34
Höhepunkte 2019	36
Wissenschaftliche Leistungen und Preise	40
Struktur des DKTK (Gremien)	42
DKTK-Standorte und assoziierte Partner	44
Finanzen und Personal	53
Abkürzungen	54
Impressum	55

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

Genderhinweis:

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

Vorwort



Als zweithäufigste Todesursache nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen nimmt Krebs einen prominenten Stellenwert in der deutschen Gesundheitsforschung und unserer Gesellschaft ein. Krebs ist ein Überbegriff für eine Vielzahl unterschiedlicher Tumorarten, die wiederum in unzähligen individuellen Erscheinungsformen auftreten. Entsprechend komplex und vielfältig sind die Herausforderungen an die Krebsforschung, um der weiter ansteigenden Zahl an Erkrankten erfolgreich entgegenzutreten. Das Deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) stellt sich dieser Aufgabe im Rahmen einer langfristigen und überregionalen Zusammenarbeit renommierter Wissenschaftler aus unterschiedlichen naturwissenschaftlichen und medizinischen Fachgebieten.

Das DKTK ist ein nationales onkologisches Forschungsnetzwerk von mehr als 20 angesehenen Partneereinrichtungen an acht Standorten, die ihre jeweiligen Expertisen synergistisch zur Verbesserung der Prävention, der Diagnostik und der Entwicklung neuer Behandlungsansätze einsetzen. Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) leistet als Kernzentrum mit seinem breit gefächerten und international renommierten Portfolio in der Tumorforschung sowie großen Forschungsinfrastrukturen z. B. in den Bereichen Bioinformatik, Genomforschung und Bildgebung wesentliche Beiträge und übernimmt darüber hinaus zentrale, standortübergreifende Koordinierungsaufgaben.

Das DKTK versteht sich vor allem als Treiber auf dem Gebiet der modernen Präzisionsonkologie. Dafür wurden auch im Jahr 2019 wichtige Entwicklungen vorangetrieben und realisiert – beispielsweise der systematische klinische Einsatz von Genom-, Exom- und Transkriptomsequenzierungen oder hochdifferenzierte Bestrahlungs- und Bildgebungsverfahren. Für die umfangreiche Datenauswertung und Interpretation wurden standortübergreifende molekulare Tumorboards und gemeinsame Standards eingeführt. Die resultierenden Forschungsergebnisse führten zu einer Vielzahl neuartiger, hochinnovativer Therapieansätze und klinischer Studien, die eindrücklich das Potenzial der personalisierten Therapie belegen.

Da einzelne Institutionen den mannigfachen Herausforderungen in der Krebsbekämpfung nur in begrenztem Umfang begegnen können, wurde mit dem Ausrufen der „Nationalen Dekade gegen Krebs“ am Weltkrebstag 2019 in Deutschland ein neuer Meilenstein gesetzt: 16 Organisationen – von Gesellschaften über Forschungszentren bis hin zu Partnern aus Politik und Wirtschaft – haben sich zu einer langfristigen Initiative zusammengeschlossen und klare Ziele im Kampf gegen Krebs definiert. Diese betreffen den Ausbau der Präventionsforschung, die zunehmende Verzahnung der bundesweiten Forschung und Versorgung sowie den Ausbau der Nationalen Centren für Tumorerkrankungen (NCT). Damit entsteht in Deutschland ein Forschungsnetzwerk, das mit seinen vielfältigen Anknüpfungspunkten und Kooperationsmöglichkeiten die Versorgung von Krebspatienten weiter vorantreiben kann. Das DKTK möchte dabei mit seiner langjährigen Expertise auf dem Gebiet der translationalen Onkologie einen entscheidenden Beitrag für den Erfolg der Dekade gegen Krebs leisten. Die nachfolgenden Seiten geben Ihnen einen Überblick unserer Aktivitäten und Erfolge in diesem Jahr.

Eine anregende Lektüre wünscht Ihnen

Prof. Dr. Michael Baumann

Wissenschaftlicher Stiftungsvorstand des Deutschen Krebsforschungszentrums und Sprecher des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung

Vom Molekül zur Therapie



Die Nacht der Forschung Heidelberg | Mannheim
am DKFZ (© Carina Kircher / DKFZ)

Brückenschlag zwischen Grundlagen- und klinischer Krebsforschung

Über das DKTK

Trotz großer Fortschritte in der medizinischen Krebsforschung gibt es noch immer für viele Krebserkrankungen keine oder keine optimalen Behandlungen und Therapien. Die Grundlagenforschung der Institute und Universitätskliniken hat in den vergangenen Jahrzehnten entscheidende neue Erkenntnisse über die Krankheit Krebs geliefert. Damit dieses Wissen auch in klinische Anwendungen übersetzt wird, müssen Ärzte, Wissenschaftler und Zulassungsbehörden eng zusammenarbeiten. Heute weiß man, dass der Begriff „Krebs“ für eine Vielzahl an unterschiedlichen Erkrankungen steht, die aber letztlich immer durch Veränderungen im Erbgut von Zellen hervorgerufen werden. Diese Veränderungen können praktisch alle Gewebetypen betreffen, darüber hinaus von Patient zu Patient sehr unterschiedlich sein und zu ganz unterschiedlichen klinischen Erscheinungsformen führen. Personalisierte Krebstherapien können daher sehr effektiv durch die Zusammenarbeit von Studienzentren und durch eine standortübergreifende Patientenrekrutierung entwickelt werden.

Mit der Gründung des DKTK im Jahr 2012 wurde der Grundstein für eine nationale Translationsplattform gelegt, um Spitzeneinrichtungen und Experten aus unterschiedlichen Disziplinen und Fachrichtungen in der Krebsforschung durch neue Strukturen langfristig zu vernetzen. Ziel dieser klinisch-orientierten Forschung ist es, den Transfer von erfolgversprechenden Ergebnissen aus dem Labor in die klinische Anwendung entscheidend zu

beschleunigen, um die Früherkennung, Diagnose und Therapie von Krebs zu verbessern und zu personalisieren.

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

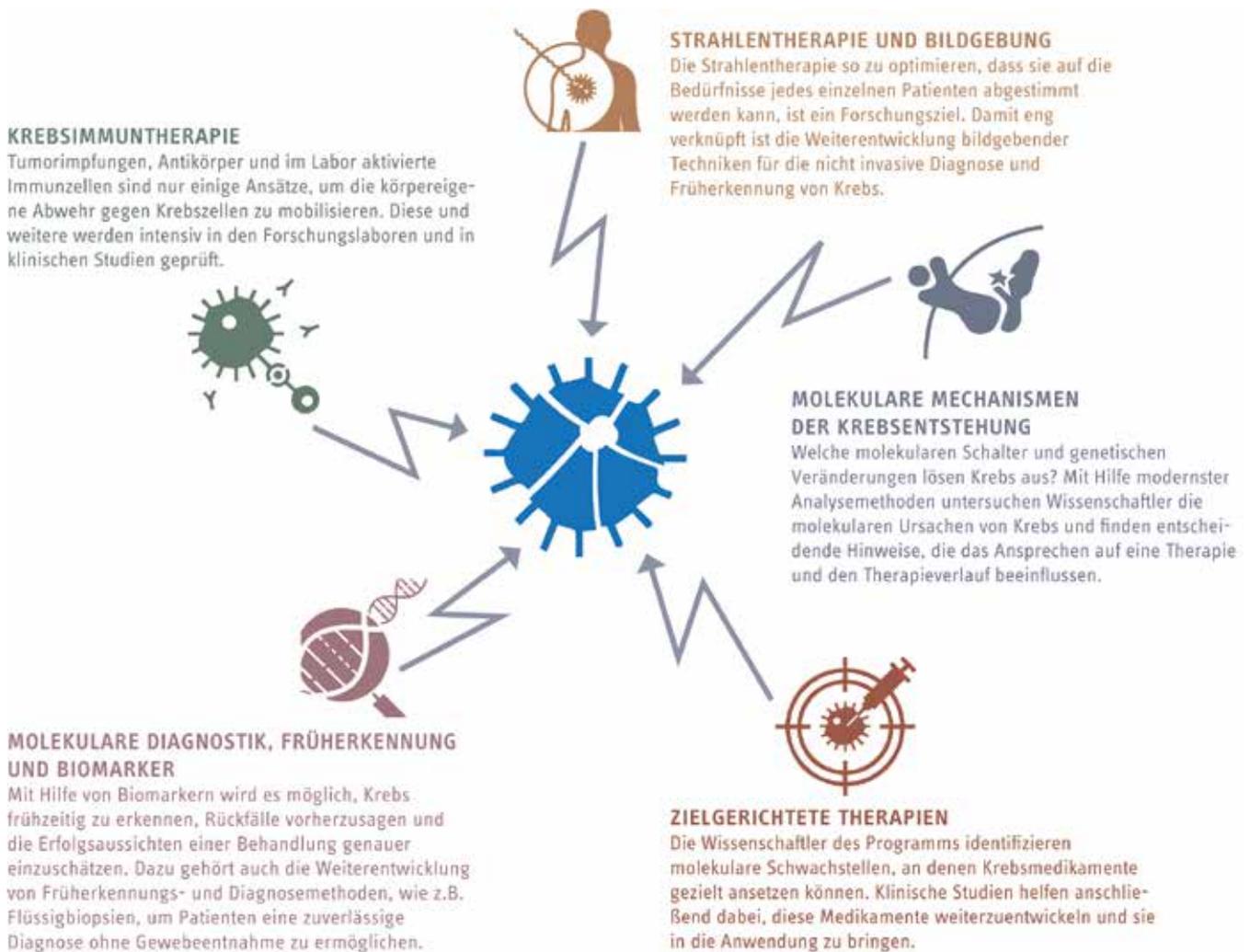
Effektive Überführung der DKTK-Forschung in innovative klinische Anwendungen

Die fünf DKTK-Forschungsprogramme konzentrieren sich darauf, die unterschiedlichen Phasen des Translationsprozesses zu verzahnen: Von der Entdeckung krebsrelevanter molekularer Veränderungen über die Entwicklung und Prüfung molekularer Biomarker für die Prävention und Diagnostik bis hin zu frühen klinischen Studien und der Anwendung neuer diagnostischer und therapeutischer Ansätze im Patienten. Beobachtungen aus der klinischen Praxis, beispielsweise Therapieresistenz und das Wiederauftreten von Tumoren sowie Metastasierung werden

im engen Austausch mit Klinikern in den experimentellen Bereich zurückgespielt 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 eine große Rolle.

Eine wirkungsvoll vernetzte, kliniknahe Forschung im DKTK wird in vielen Fällen erst durch eine Reihe neu geschaffener Infrastrukturen und Plattformen ermöglicht. Durch die standortübergreifenden IT-Strukturen und Datenschutzkonzepte der Klinischen Kommunikationsplattform (CCP) erhalten Wissenschaftler und Ärzte Zugang zu klinischen Daten

und Biomaterialien unter Einhaltung höchster Datenschutzansprüche und können so beispielsweise neue Forschungsvorhaben planen und Prozesse für multizentrische klinische Studien standardisieren. Im Bereich Bildgebung wurde eine IT-Infrastruktur für multizentrische Kohortenanalyse mittels einer Aufteilung von Verarbeitungsmethoden (Algorithmen) anstatt des Austauschs von personenbezogenen Daten entwickelt, sodass lokale Bilddaten die klinische IT-Infrastruktur der einzelnen Standorte zu keinem Zeitpunkt verlassen. Weitere zentrale Infrastrukturen sind Anlagen für die Produktion von Immuntherapeutika, Hochdurchsatz-Technologien für das Genomscreening und große Rechenzentren für die Bioinformatik, zu denen die Partnerstandorte Zugang haben. Die Plattform für Genomanalysen ermöglicht es beispielsweise, die Entschlüsselung des kompletten individuellen Tumorerbguts für Patienten aller Standorte zur Verfügung zu stellen.



Das DKTK bildet Nachwuchsforscher zu Experten für die klinisch orientierte Krebsforschung aus. In der DKTK-„School of Oncology“ lernen Nachwuchstalente, wissenschaftliche Aufgaben und klinische Anforderungen miteinander zu verknüpfen. An den Standorten wurden zwölf gemeinsam mit dem DKFZ berufene DKTK-Professuren, eine klinische Kooperationseinheit und sechs Nachwuchs- bzw. Juniorgruppen etabliert; eine bisherige Nachwuchsgruppenleiterin wurde im Jahr 2019 auf eine Professur berufen. Weitere neue Professuren wurden durch die Universitätsklinika im Bereich der translationalen Onkologie eingerichtet. So schafft das DKTK attraktive Karriereperspektiven in der translationalen medizinischen Forschung für Experten mit klinischer Erfahrung.

Wo stehen wir? Highlights im Jahr 2019

In den sieben Jahren seit seiner Gründung hat sich das DKTK zu einem Vorreitermodell für die vernetzte kliniknahe Krebsforschung entwickelt, u. a. unterstrichen durch die Vorstellung des Konsortiums in einem Themenband der European Academy of Cancer Science (EACS). Die Anfang 2019 ausgerufenen „Nationalen Dekade gegen Krebs“ hat dem DKTK neue zugkräftige Kooperationsmöglichkeiten eröffnet. Insbesondere die synergistische Zusammenarbeit mit dem erweiterten Netzwerk der Nationalen Centren für Tumorerkrankungen (NCT), die gerade auf den Weg gebracht wird, wird dem DKTK zusätzliche Schlagkraft verleihen.

Im Jahr 2019 wurden zahlreiche neue innovative Ansätze für die Behandlung von Krebs in standortübergreifenden klinischen Studien weiterentwickelt. Allein im Rahmen des Joint-Funding-Programms wurden vier neue klinische Studien, sogenannte „Investigator Initiated Trials“ angestoßen. Dabei handelt es sich um Studien, die im akademischen Umfeld entstanden und wissenschaftlich motiviert sind – ohne dass ein kommerzielles Interesse vorliegt. Auch konnten drei studienbegleitende Forschungsprojekte gestartet werden, die auf bereits durchgeführte oder laufende Studien aufsetzen und so rasche wissenschaftliche Erkenntnisse auf aktuelle klinische Fragestellungen generieren können. In einem neuen Projekt, welches im Rahmen des Joint-Funding-Programms 2019 gestartet ist, werden vorbereitende Forschungsarbeiten für eine neuartige immuntherapeutische Studie geleistet.



„Communicating Science“-Workshop während der DKTK Young Academics Conference mit dem DKFZ PostDocNetwork (© DKFZ YAC2019@DKTK/DKFZ)



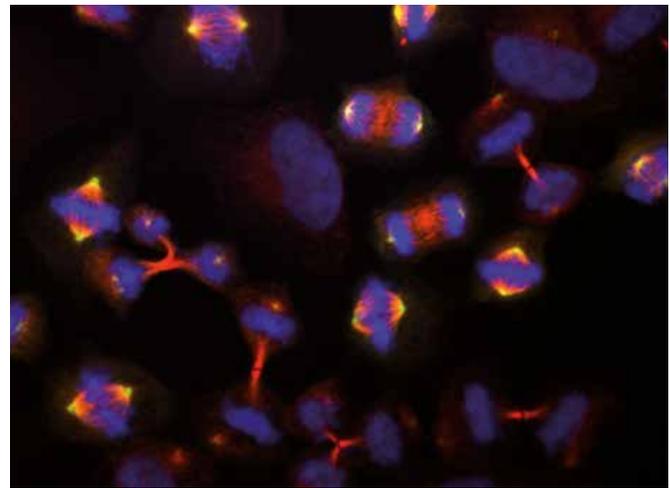
Anja Karliczek, Bundesministerin für Bildung und Forschung, eröffnete den ersten Deutschen Krebsforschungskongress (DKFK) in Heidelberg am DKFZ – als Auftakt der Nationalen Dekade gegen Krebs – (links, © Carina Kircher / DKFZ) und besichtigte mit Prof. Dr. Heinz-Peter Schlemmer, Abteilung Radiologie am DKFZ und DKTK-Programmkoordinator „Strahlentherapie und Bildgebung“, und Prof. Dr. Michael Baumann, Wissenschaftlicher Stiftungsvorstand des DKFZ und Sprecher des DKTK (v.l.n.r.), den 7 Tesla Magnetresonanztomographen (rechts, © Uwe Ansbach / DKFZ).

Im Jahr 2019 entstanden im Rahmen des DKTK mehr als 1.000 wissenschaftliche Publikationen. Wie in den folgenden Kapiteln dargestellt, wurden in allen DKTK-Forschungsprogrammen und Querschnittsthemen eine Vielzahl herausragender Erkenntnisse für die Früherkennung, Diagnose und Therapie von Krebs erzielt. Beispielsweise haben DKTK-Wissenschaftler den erfolgversprechenden Einsatz maßgeschneiderter Peptid-Impfstoffe gegen aggressive Hirntumoren in einer weltweit ersten klinischen Studie zur Prüfung gezeigt und die Ergebnisse hochrangig veröffentlicht. In einer groß angelegten strategischen Initiative unter Beteiligung aller DKTK-Standorte wurde eine umfangreiche Kohorte zu gastrointestinalen Tumoren, mit Biomaterialsammlung von bisher mehr als 500 Darmkrebs- und knapp 400 Bauchspeicheldrüsenkrebs-Patienten, aufgebaut. Besonders wertvoll ist die longitudinale Datensammlung zum Krankheitsverlauf der Patienten, die komplexe Rückschlüsse sowie innovative Forschungsansätze ermöglicht. Etwa acht Prozent aller krebstreibenden Erbgutveränderungen liegen sogenannte stille Mutationen zugrunde, das heißt Mutationen, die zwar nicht zu einer Änderung der Proteinstruktur oder Funktion führen – aber den Grad der Genexpression beeinflussen und dadurch zu Krankheitssymptomen führen. Nun wurde erstmals von DKTK-Wissenschaftlern eine umfassende, weltweit zugängliche Datenbank aller je bei Krebs gefundenen stummen, synonymen Erbgutveränderungen erstellt.

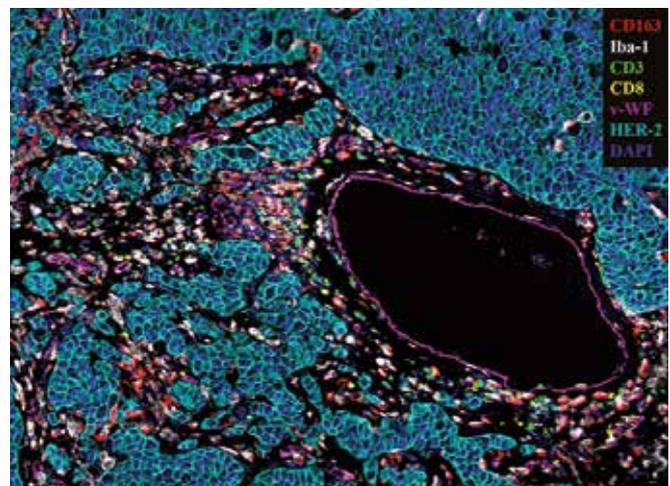
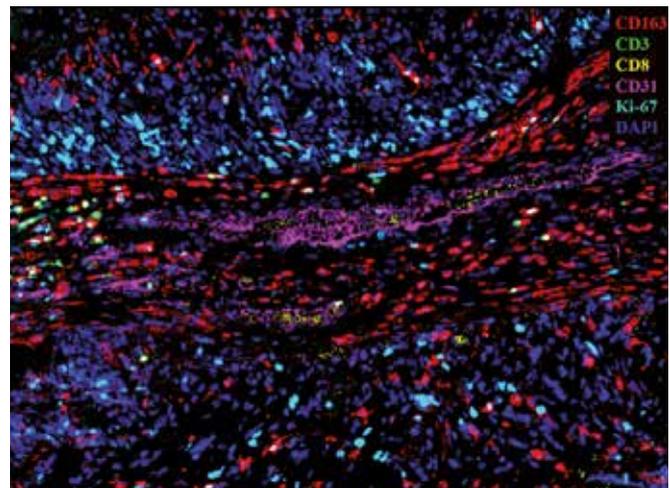
Auch maschinelles Lernen hält weiter Einzug in die Forschung des DKTK. Mit der am DKFZ etablierten Joint-Imaging-Plattform treibt das DKTK die vernetzte Forschung in der onkologischen Bildgebung voran und ermöglicht die dezentralisierte Analyse bei multizentrischen Studien durch die Verteilung von Algorithmen statt Datenaustausch.

Die Vorstellung der translationalen Krebsforschung gegenüber der regionalen interessierten Öffentlichkeit während der „Nacht der Forschung“, Heidelberg-Mannheim, im September 2019 stellte im Bereich Öffentlichkeitsarbeit einen Höhepunkt des Jahres dar. Dabei präsentierte das DKTK ein interaktives Spiel (siehe Seite 34), das den zahlreichen Besuchern spielerisch einen anschaulichen Einblick in den langen und hürdenreichen Weg von der vielversprechenden Entdeckung im Labor bis zu deren Anwendung am Patienten vermittelte.

Die Leistungen des DKTK spiegelten sich erneut in renommierten Preisen für DKTK-Wissenschaftler wider. So wurde der Deut-

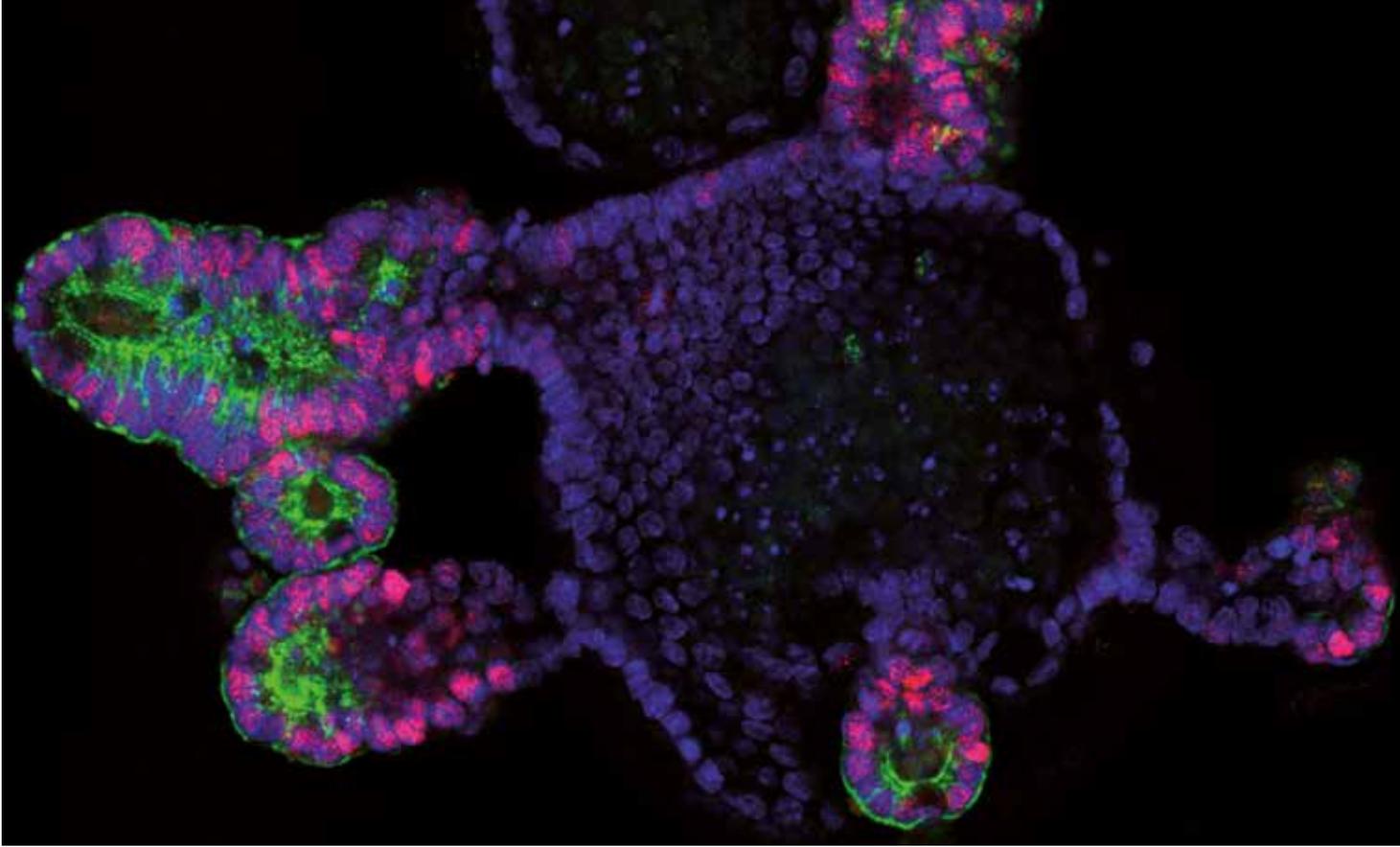


Färbung von DNA, RNA und Spindelapparat in sich teilenden Krebszellen
(© Dr. Maiwen Caudron-Herger / AG Prof. Dr. Sven Diederichs)



Multicolor-Bilder: Oben ist die Tumormikroumgebung eines humanen Glioblastoms mit Blutgefäßen (CD31), myeloiden Zellen (CD16) und Lymphozyten (CD3 und CD8) zu sehen. Die Tumorzellen selbst sind nicht spezifisch markiert. Unten ist die HER2-positive Hirnmetastase eines Mammakarzinoms zu erkennen. Gefärbt sind die HER2-positiven Tumorzellen sowie das Tumorstroma mit Blutgefäßen (vWF) und Immunzellen (myeloid: Iba-1, lymphozytär: CD3, CD8). (© Prof. Dr. Karlheinz Plate / Neurologisches Institut, Universitätsklinikum Frankfurt)

sche Krebspreis vierfach an Forscher des DKTK vergeben. Auch der Industrie blieben die Erfolge nicht verborgen. Für die Entwicklung von bispezifischen Antikörpern mit klinischem Potenzial konnte ein Forscherteam in Tübingen internationale Partner gewinnen, deren Unterstützung die nächsten Schritte bis hin zu einer möglichen Zulassung für Patienten ermöglichen kann.



Konfokales Immunfluoreszenz-Mikroskopbild eines Darm-Organoids (© PD Dr. Dr. Daniel E. Stange)

Molekulare Mechanismen der Krebsentstehung

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

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

Programmkoordinatoren

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

Entwicklungen 2019

- Entdeckung veränderter Genaktivitäten durch DNA-Methylierungs-Analysen steht in Zusammenhang mit dem Schutz von Tumorzellen vor dem Immunsystem.
- Aufklärung molekularer Mechanismen in Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie (AML), welche die Sensitivität gegenüber Chemotherapien erhöhen.
- Vergleichende Transkriptomanalyse einzelner Zelltypen des umfangreichen Stromas beim Pankreaskarzinom (tumorspezifische Fibroblasten, Immunzellen und Endothelialzellen) zur Aufklärung molekularer Mechanismen der Tumorgenese.
- Verbesserte Vorhersagen therapeutischer Maßnahmen durch Modellierung des Ansprechens von Darmkrebszellen auf therapeutische Wirkstoffe in 3D-Kulturen.

Ziele 2020

- Etablierung von präklinischen Modellen zur Untersuchung von Genmodifikationen in hämatologischen Tumoren.
- Analyse der DNA-Methylierung und Änderungen des Chromatins durch BCAT1-Mutationen bei AML.
- Untersuchung des bi-direktionalen Signalaustausches zwischen Tumor- und Stromazellen in gastrointestinalen Tumoren mittels Dekonvolutionsmethoden.
- Entwicklung von Flüssigbiopsie-Technologien zur Verfolgung des Krankheitsverlaufs durch den Nachweis zirkulierender Tumorzellen und Tumor-DNA.

Forschungshighlight 2019

Tumor-Organoid als patientenindividuelle „Mini-Tumore“

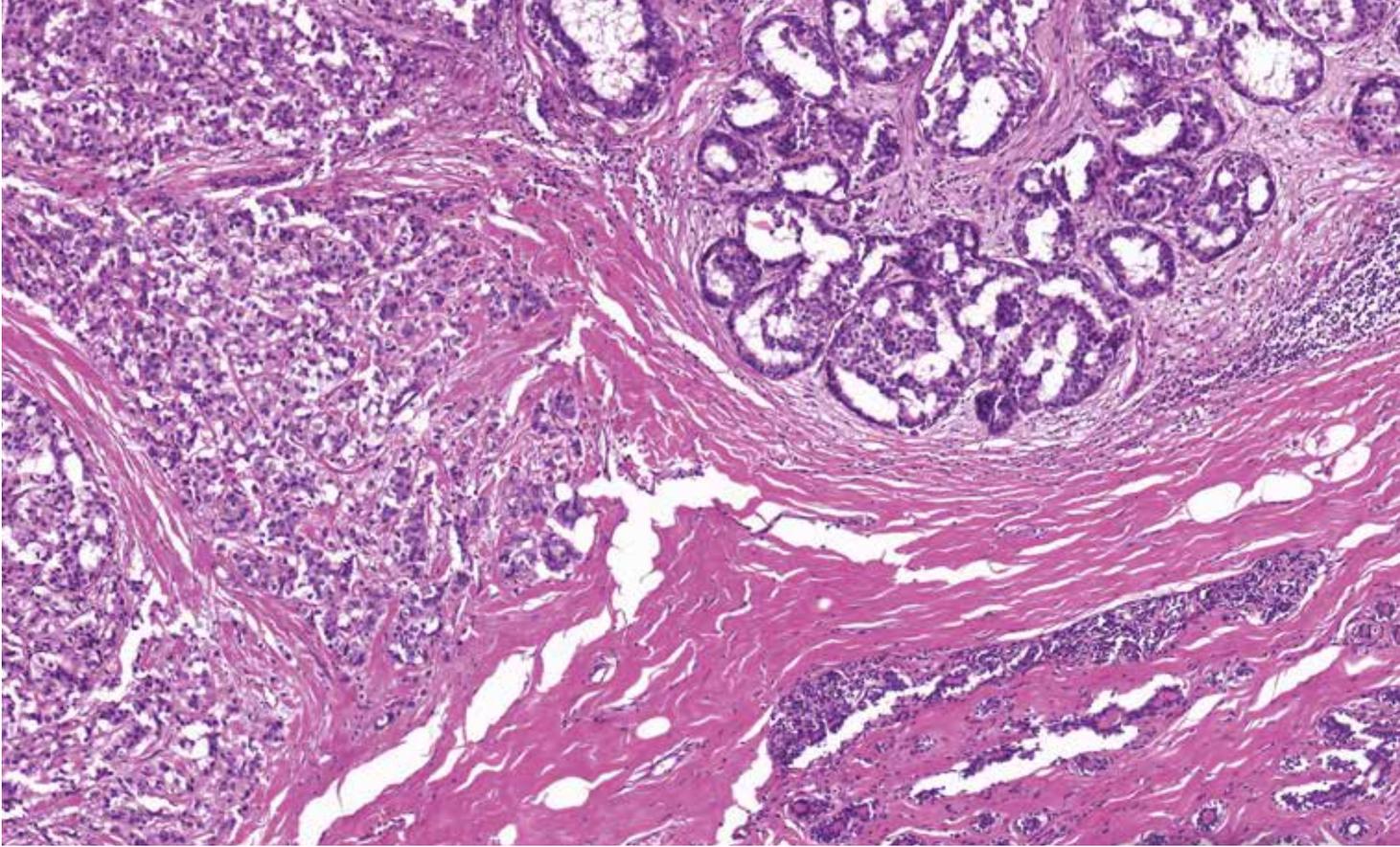
Einen wichtigen thematischen Schwerpunkt innerhalb des DKTK stellen neuartige präklinische Tumormodelle dar, sogenannte 3D-Organoidkulturen. Mithilfe dieser Zellkulturtechnik können aus individuellen Tumoren patientenabgeleitete Organoid (PDOs) im Labor gezüchtet werden. Dabei spiegeln PDOs die molekularen und phänotypischen Eigenschaften des zugrundeliegenden Tumorgewebes realitätsnah wider. An ihnen untersuchen Wissenschaftler beispielsweise die Auswirkung von Tumor-Mutationen auf die Therapieresistenz. Darüber hinaus ist es mit der Technologie auch möglich, die Wirksamkeit von neuen bzw. personalisierten Kombinationstherapien zu überprüfen, mit denen Patienten im Rahmen klinischer Studien behandelt werden könnten. Für eine Reihe häufiger Krebserkrankungen konnten bereits Organoid-Kulturprotokolle entwickelt werden (z. B. Darm-, Magen- und Pankreas-, Brust-, Lungenkrebs und Kopf-Hals-Tumore). Die 2019 gegründete DKTK-Arbeitsgruppe „Präklinische Organoid-Modelle“ soll als Expertenplattform zur Weiterentwicklung dieser Technologie beitragen. Innerhalb des DKTK bündelt die Arbeitsgruppe ein breites Spektrum von Expertisen zu Organoiden diverser Krebsentitäten. So werden Projekte für Tumoren des Gastrointestinaltraktes, darunter Magen, Darm und Bauchspeicheldrüse, sowie für das Nierenzellkarzinom und das Aderhautmelanom verfolgt. Durch die gemeinsame Nutzung der DKTK-Infrastrukturen soll es gelingen, PDOs in klinische Studien zu integrieren.

Im Jahr 2019 trugen DKTK-Wissenschaftler mit einer Reihe von innovativen Arbeiten zu diesem Forschungsgebiet bei. PD Dr. Daniel E. Stange, Arbeitsgruppenleiter im Chirurgischen Forschungslabor am DKTK-Standort Dresden, etablierte eine „lebende Biobank“ an Magenkarzinom-Organoiden. Anhand von Sequenzierungsdaten wurden molekulare Angriffspunkte identifiziert, die nach Einsatz gezielter Therapeutika hinsichtlich eines Therapieeffektes untersucht wurden [1]. An Organoiden aus einem neu etablierten Mausmodell konnte gezeigt werden, dass Subtypen des Magenkarzinoms unterschiedlich auf verschiedene Therapeutika ansprechen [2].

Dr. Henner Farin, DKTK-Nachwuchsgruppenleiter am Georg-Speyer-Haus am DKTK-Standort Frankfurt/Mainz, untersuchte Organoiden aus normalem Darm und aus Darmtumorzellen auf Transkriptom- und Proteom-Ebene. In diesem Ansatz sehen die Wissenschaftler großes Potenzial, um neue Schwachstellen in Tumorzellen zu entdecken und anzugreifen, ohne dabei gesunden Zellen zu schaden [3]. In einem DKTK-Kollaborationsprojekt mit Prof. Dr. Winfried Wels am Georg-Speyer-Haus wurden Darmtumor-Organoiden für die immuntherapeutische Forschung eingesetzt [4]. Dies erlaubt die präklinische Testung der Effektivität von gentechnisch veränderten Immunzellen, CAR-NK-Zellen, um Krebszellen spezifisch zu erkennen und zu zerstören. „Mit diesem neuen System können wir künftig abschätzen, wie sehr Patienten bei einer personalisierten Krebsimmuntherapie von unterschiedlichen CAR-NK-Zelllinien profitieren werden und ob mit Nebenwirkungen zu rechnen ist“, sagt Henner Farin.

Weitere Informationen:

- [1] Seidlitz et al. Human gastric cancer modelling using organoids. *Gut*.;68(2):207-217, 2019.
- [2] Seidlitz et al. Mouse Models of Human Gastric Cancer Subtypes With Stomach-Specific CreERT2-Mediated Pathway Alterations. *Gastroenterology*.;157(6):1599-1614.e2, 2019.
- [3] Michels et al. Human colon organoids reveal distinct physiologic and oncogenic Wnt responses. *J Exp Med*.;216(3):704-720, 2019.
- [4] Schnalzger et al. 3D model for CAR-mediated cytotoxicity using patient-derived colorectal cancer organoids. *EMBO J*.;38(12). pii: e100928, 2019.



*Histologische Darstellung eines Triple Negativen Mammakarzinoms (TNBC).
(© P. Jurmeister / Charité)*

Molekulare Diagnostik, Früherkennung und Biomarker

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

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

Programmkoordinatoren

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

Entwicklungen 2019

- Etablierung einer DKTK-weiten molekularen Tumor-Board-Allianz zur klinisch-onkologischen Befundung.
- Gezielte Behandlungsstudien an aggressiv wachsenden Hirntumoren im Kindesalter mittels PARP-Inhibitoren.
- Etablierung eines Verfahrens zur Protein-Hochdurchsatzmessung von Patientengewebe und -flüssigproben.
- Entwicklung von Biomarker (-Signaturen) und Nachweis der Wirksamkeit verschiedener Tumorscreening-Methoden auf Basis von epidemiologischen Studien und Modellierungsansätzen.

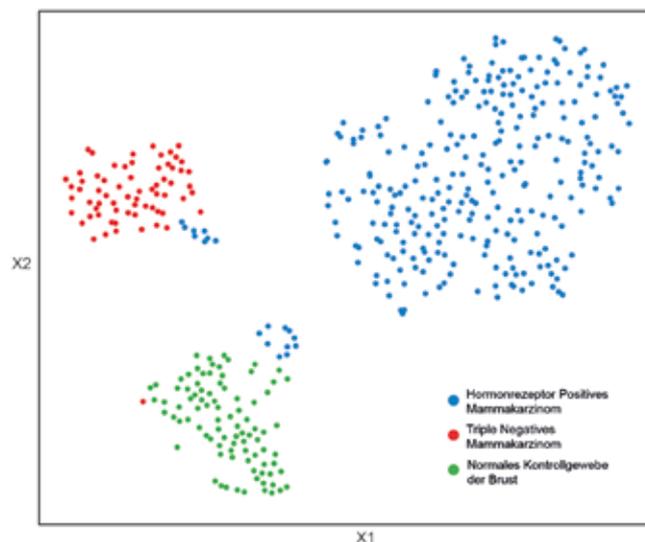
Ziele 2020

- Einsatz epigenetischer Biomarker kombiniert mit Hochdurchsatz-Proteomanalysen zur verbesserten Klassifikation von Gehirntumoren.
- Erweiterung der Methylierungs-Analysen zur Subtypisierung und Stratifizierung weiterer Tumorarten.
- Analyse genetischer Veränderungen in Zusammenhang mit DNA-Reparaturdefekten zur verbesserten Prognose und Therapiestratifikation in Patienten mit Akuter Lymphatischer Leukämie (ALL).
- Weiterentwicklung einer Bildgebungs-Plattform zur Aufnahme von Proteinexpressionsmustern auf Gewebeschnitten.

Forschungshighlight 2019

Verbesserte Tumor-Klassifikation durch Analyse von DNA-Methylierungsprofilen

Eine neue Methode, bösartige Tumorerkrankungen zu klassifizieren, stellt die Analyse der DNA-Methylierung dar. Die DNA-Methylierung ist eine dynamische, aber bei der Zellteilung weitergegebene Modifikation der Erbinformation, welche die Genaktivität beeinflusst. Prof. Dr. Stefan Pfister vom Hopp-Kindertumorzentrum Heidelberg (KITZ), DKFZ und Universitätsklinikum Heidelberg erklärt das Potenzial dieses Ansatzes für die Krebsforschung: „Durch den Einsatz von künstlicher Intelligenz lassen sich im DNA-Methylierungsprofil von Tumoren komplexe Muster erkennen, die Aufschluss über den Ursprung einer Tumorzelle geben können und damit sehr gut geeignet für die Tumorklassifikation sind.“ In mehreren großen Studien mit zentraler Beteiligung des DKTK konnte in den letzten Jahren für Hirntumoren eine deutliche Verbesserung der diagnostischen Trennschärfe erreicht werden. Darüber hinaus wurde unter Beteiligung von DKTK-Wissenschaftlern eine Website entwickelt (www.molecularneuropathology.org), über die Wissenschaftler und Ärzte weltweit kostenlos Zugriff auf die neu definierten Klassifikationsalgorithmen erhalten. Hierdurch wird über Institutionen und Ländergrenzen hinweg eine bisher kaum zu erreichende Harmonisierung der Hirntumordiagnostik ermöglicht. Die eingehenden Daten (bisher von über 40.000 Tumorzellen) werden gleichzeitig zur Weiterentwicklung der Algorithmen

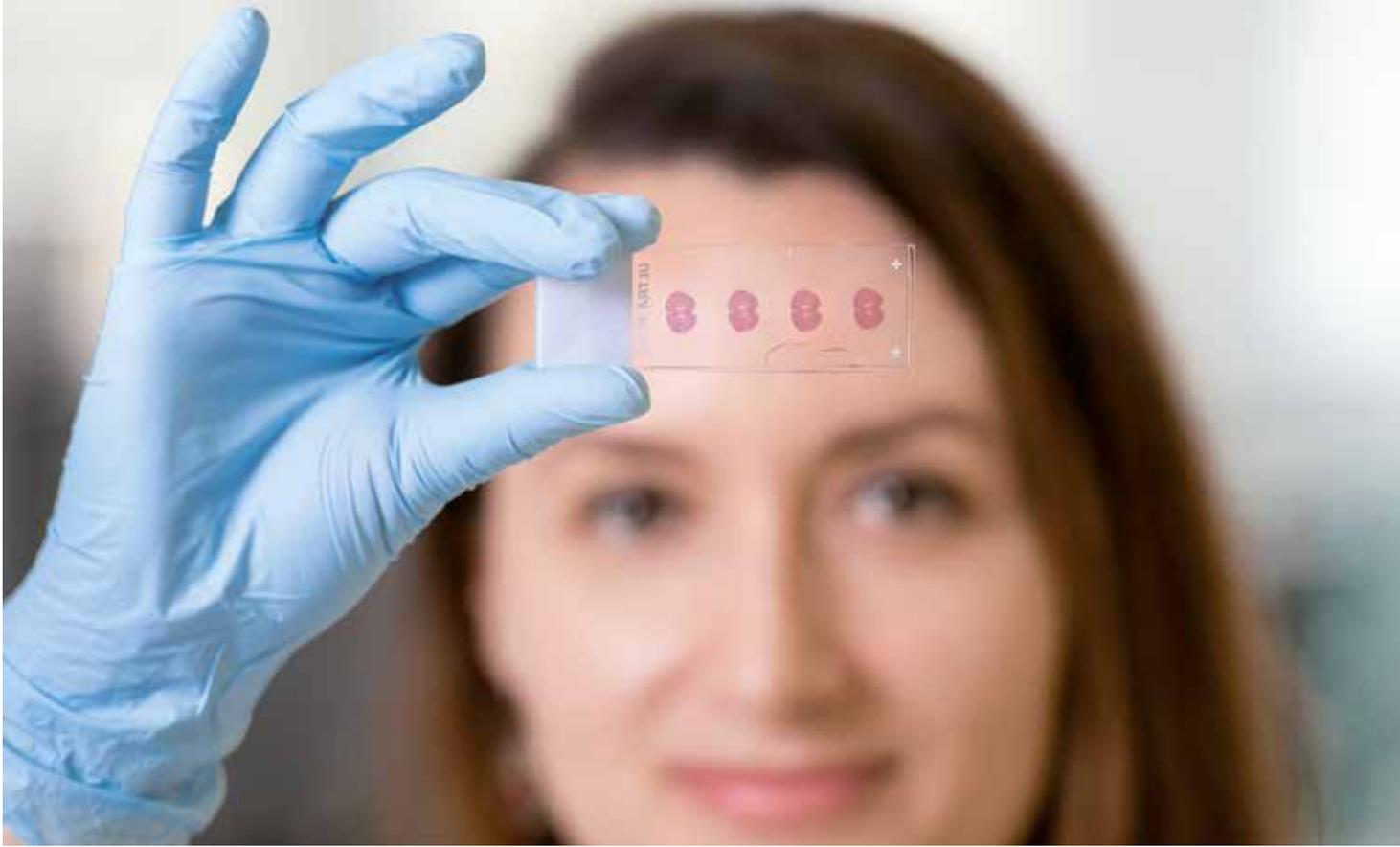


Bioinformatische Bearbeitung von Daten des Mammakarzinom-Projektes mit Daten von „The Cancer Genome Atlas“ (TCGA) mittels „T-distributed Stochastic Neighbor Embedding“-Verfahren: Jeder Punkt im Schaubild zeigt das DNA-Methylierungsmuster eines Patienten. Die farbliche Markierung entspricht der jeweiligen pathologischen Diagnose, um Ähnlichkeiten zu verdeutlichen. Acht Hormonrezeptor-positive Mammakarzinome (blau) ähneln bezüglich ihrer DNA-Methylierung eher den Triple Negativen Mammakarzinomen (rot). Tumorproben, deren Profil dem Normalgewebe (grün) ähnelt, enthalten vermutlich einen geringen Anteil an Tumorzellen. (© Prof. Dr. David Capper)

verwendet. So konnten durch diesen föderativen DNA-Methylierungsansatz bereits zahlreiche neue, prognostisch relevante Tumoruntergruppen gefunden werden.

„Diese Fortschritte in der Tumorklassifikation sollen nun bei Brustkrebs erforscht werden“, sagt Prof. Dr. David Capper von der Charité und Universitätsmedizin Berlin zu den weiteren Forschungsaktivitäten. Eine besonders aggressive Form ist das so genannte Triple Negative Mammakarzinom (TNBC). Patientinnen mit dieser Art von Brustkrebs erhalten in der Regel vor der operativen Entfernung eine Behandlung mittels Chemotherapie. Während dieser Ablauf in einigen Fällen zu einer starken Größenreduktion des Tumors führt, bietet sie bei einigen Patientinnen keine oder nur geringe Vorteile. In der Vergangenheit wurde bereits versucht, auf Basis der RNA-Sequenzierung Untergruppen des TNBCs zu identifizieren, die unterschiedlich auf eine Chemotherapie ansprechen. Diese postulierten Gruppen mussten jedoch bereits einmalig revidiert werden und haben auch nach Jahren noch keinen Einzug in den diagnostischen Alltag gefunden.

Im Rahmen eines im Jahr 2019 begonnenen DKTK-Forschungsprojektes sind in Kooperation mit der German Breast Group (GBG) umfangreiche Analysen des DNA-Methylierungsprofils von 400 Patientinnen aus der GeparOcto (G8)-Studie geplant. „Ziel ist es, neue Unterformen des TNBCs zu identifizieren und auf ihre Bedeutung hinsichtlich der Vorhersage auf das Ansprechen einer Chemotherapie zu evaluieren“, so Prof. Capper. „Ergänzt wird diese Analyse durch eine RNA-Sequenzierung, um einen Vergleich mit den bislang postulierten Gruppen ziehen zu können.“



© Tobias Schwerdt / DKFZ

Zielgerichtete Therapien

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

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

Programmkoordinatoren

Prof. Dr. Stefan Pfister (Kernzentrum Heidelberg)

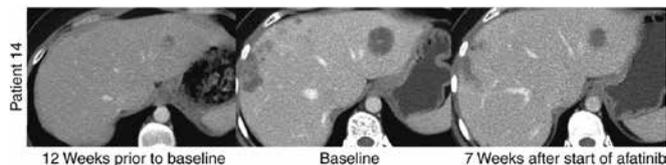
Prof. Dr. Clemens Schmitt (Standort Berlin)

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

Prof. Dr. Karsten Spiekermann (Standort München)

Entwicklungen 2019

- Erstellung eines Sensitivitäts-Profiles von 780 Wirkstoffen als Ergänzung der molekularen diagnostischen Charakterisierung kindlicher Tumoren in der INFORM-Studie.
- Weiterentwicklung integrierter Multi-Omics-Ansätze (Genom, Transkriptom, Methylo, Proteom) zur Entwicklung gezielter Therapiestrategien in unterschiedlichen Tumorentitäten.
- Untersuchung von Biomarkern für den gezielten Einsatz hypomethylierender Agenzien in der Akuten Myeloischen Leukämie (AML).
- Etablierung von Biomarkern in Zusammenhang mit defekten DNA-Reparaturmechanismen („BRCAness“) als Basis für klinische Kombinationsstudien.



Erfolgreiche Hemmung des NRG1-aktivierten Signalwegs durch Afatinib bei einer Patientin mit Pankreaskarzinom und NRG1-Umlagerung. Die Computertomographie-Aufnahme zeigt das Tumorwachstum vor Beginn der Afatinib-Behandlung und den Behandlungserfolg nach 7-wöchiger Afatinib-Therapie anhand einer (substanziellen) Verkleinerung der Lebermetastase. (© Heining et al. Cancer Discov, 2018)

Ziele 2020

- Design weiterer multizentrischer klinischer Studien auf Basis der präklinischen Resultate der MASTER- und INFORM-Registerstudien.
- Validierung molekularer Signaturen aus Xenotransplantaten und 3D-Modellen auf ihre prognostische Bedeutung für den Therapieverlauf.
- Entwicklung von Organoidmodellen des Pankreas- und Ovarialkarzinoms.
- Weiterentwicklung und Validierung einer standardisierten Hochdurchsatz-Sceningplattform zur Erstellung von Therapiesensitivitäts- bzw. Resistenzprofilen bei pädiatrischen Tumoren.

Forschungshighlight 2019

DKFZ / NCT / DKTK MASTER-Programm: Von der „Nadel im Heuhaufen“ zur klinischen Studie

Das seit 2015 im DKTK fest verankerte MASTER (Molecularly Aided Stratification for Tumor Eradication Research)-Programm ist eine Initiative, die der genetischen Heterogenität individueller Krebserkrankungen durch den Einsatz einer sehr breiten molekularen Diagnostik begegnet. In dieser Registerstudie kommen umfassende genetische Untersuchungen – bis hin zur Analyse der gesamten genetischen Ausstattung eines Tumors – zum Einsatz, um bei jüngeren Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen sowie Patienten jeden Alters mit seltenen Tumoren Ansatzpunkte für zielgerichtete Therapieoptionen aufzudecken. Basierend auf einem standardisierten Arbeitsablauf – von der Aufklärung des Patienten über die eigentliche genetische Analyse bis hin zur klinischen Bewertung der Ergebnisse in einem standortübergreifenden Molekularen Tumorboard – wurden bereits mehr als 2.000 Patienten analysiert, die ein breites Krankheitsspektrum repräsentieren. „Bei etwa 80 Prozent der untersuchten Patienten sprechen wir eine Behandlungsempfehlung aus, der in etwa einem Drittel der Fälle gefolgt werden kann“, erläutert Prof. Dr. Stefan Fröhling, NCT Heidelberg, DKFZ und DKTK Heidelberg.

Die besonderen Stärken des MASTER-Programms bestehen in den sehr umfassenden Analysen und der intensiven Zusammenarbeit aller DKTK-Standorte. Dadurch können neue tumortreibende Mutationen identifiziert werden, die aufgrund ihrer Seltenheit ansonsten möglicherweise unentdeckt blieben. Zudem können im MASTER-Programm jegliche Krebsarten analysiert werden. Dies bietet die Chance, Mutationen aufzudecken, die bei unterschiedlichen Erkrankungen auftreten und sich möglicherweise bei mehr als einer Krebsart als Ansatzpunkt für eine zielgerichtete Behandlung eignen.

Die derzeit in Planung befindliche Studie NCT / DKTK PMO-1604 basiert auf der Entdeckung einer Genveränderung im Wachstumsfaktor NRG1, die bei im MASTER-Programm untersuchten Patienten mit Pankreaskarzinom festgestellt wurde. Nun soll die Wirksamkeit des Medikaments Afatinib, das bereits seit langem bei Patienten mit Lungenkrebs eingesetzt wird und den durch NRG1 aktivierten Signalweg hemmt, untersucht werden. Neben Patienten mit Pankreaskarzinom können auch Patienten mit anderen Krebserkrankungen in die Studie rekrutiert werden, sofern eine Umlagerung des NRG1-Gens nachgewiesen wird. Auch bei der Konzeption dieser Studie, die von den Standorten Dresden und Heidelberg aus koordiniert wird, zeigt sich der Wert einer multizentrischen Zusammenarbeit: Die Gesamtheit der DKTK-Standorte ermöglicht durch den Einschluss einer weit höheren Patientenzahl, die Herausforderung einer seltenen tumortreibenden Mutation zu überwinden und eine zuverlässige Aussage zur Wirksamkeit von Afatinib treffen zu können.

„Neben der Erschließung neuer individualisierter Therapiekonzepte haben die Ergebnisse des MASTER-Programms auch die Diagnostik von Tumorerkrankungen verändert“, sagt Prof. Fröhling und gibt einen Ausblick: „Das langfristige Ziel des MASTER-Programms besteht darin, den Weg für klinische Studien in Patientengruppen zu ebnen, die anhand ihres genetischen Profils unterschiedlichen Therapien zugeordnet werden können.“

Weitere Informationen:

Heining, Horak, Uhrig et al. NRG1 fusions in KRAS wild-type pancreatic cancer. *Cancer Discov* 8:1087-1095, 2018.



© AdobeStock / Christoph Burgstedt

Krebsimmuntherapie

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

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

Programmkoordinatoren

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

Entwicklungen 2019

- Durchführung einer klinischen Studie mit einem im DKTK optimierten Antikörper gegen das onkogene FLT3-Protein in Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie (AML).
- Durchführung einer klinischen Studie zur hochsensitiven Erkennung und Behandlung von Metastasen des Prostatakarzinoms in Prostata-Karzinom-Patienten mit einem im DKTK optimierten bispezifischen PSMAxCD3-Antikörper.
- Entwicklung und Zulassung eines hocheffizienten Adjuvans für Peptidvaksinierungsstudien.
- Entwicklung klinischer Modelle auf Basis von Genom- und Transkriptomdaten zur Vorhersage des Behandlungserfolges mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren.

Ziele 2020

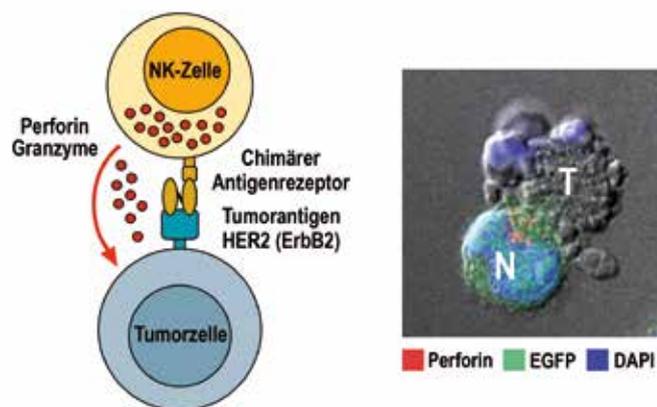
- Entwicklung weiterer bispezifischer Antikörper und deren Testung in klinischen Studien.
- Entwicklung eines bispezifischen Antikörpers zur gezielten T-Zell-Kostimulation.
- Entwicklung neuer zellulärer Immuntherapie-Strategien unter Einsatz von CAR-T-Zell-Konstrukten mit flexiblen Adapterstrukturen.
- Initiierung einer Virotherapiestudie in Patienten mit neuroendokrinen Tumoren.

Forschungshighlight 2019

Zielgerichtete Behandlung von Glioblastompatienten mit CAR-NK-Zellen

Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) sind spezielle Lymphozyten des angeborenen Immunsystems, die aufgrund ihrer schnellen Aktivierung eine wichtige Rolle bei der initialen Abwehr virusinfizierter und maligner Zellen spielen. Die Forscher um Prof. Dr. Winfried Wels am Georg-Speyer-Haus, Frankfurt, und Prof. Dr. Torsten Tonn vom DRK-Blutspendedienst, Frankfurt und Dresden, konnten am Beispiel der klinisch einsetzbaren NK-Zelllinie NK-92 vor einigen Jahren erstmals nachweisen, dass auch die Selektivität und tumorgerichtete Aktivität von NK-Zellen wie bei T-Zellen durch die Expression sogenannter chimärer Antigenrezeptoren (CARs) weiter verstärkt wird. „Ein Vorteil allogener NK-Zellen ist dabei, dass sie im Gegensatz zu allogenen T-Zellen für die adoptive Krebs-Immuntherapie eingesetzt werden können, ohne eine Immunreaktion der Spenderzellen gegen das gesunde Gewebe des Empfängers auszulösen“, erläutert Prof. Dr. Wels. Die CAR-NK-Zellen einer bestimmten Spezifität eignen sich daher für den Einsatz bei verschiedenen Patienten – vorausgesetzt, deren Tumoren tragen das spezifische Zielantigen auf der Zelloberfläche (Off-the-shelf-Therapeutikum).

Gemeinsam mit PD Dr. Michael Burger und Prof. Dr. Joachim Steinbach vom Dr. Senckenbergischen Institut für Neuroonkologie in Frankfurt wurden CAR-NK-Zellen entwickelt, die das auf der Oberfläche von vielen Tumorzellen exprimierte HER2 (ErbB2) Molekül erkennen und helfen, diese Tumorzellen zu zerstören.



Das Schema (links) und die mikroskopische Aufnahme (rechts) zeigen eine CAR-NK-Zelle (N), die eine Tumorzelle (T) spezifisch abtötet. (© Burger et al., *Front. Immunol.* 10: 2683, 2019).

In der klinischen Phase-I-Studie CAR2BRAIN (NCT03383978, clinicaltrials.gov) werden diese genmodifizierten CAR-NK-Zellen gegenwärtig bei Patienten eingesetzt, die unter dem Rückfall eines HER2-positiven Glioblastoms leiden und sich einer Rezidiv-Operation unterziehen müssen (gemeinsam mit Prof. Dr. Christian Senft, Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Frankfurt). „Dabei wurde Glioblastom-Patienten während der Rezidiv-Operation weltweit erstmals eine Einzeldosis HER2-spezifischer CAR-NK-Zellen in den Resektionsrand injiziert“, so PD Dr. Burger. „Die NK-Zellen sollen die trotz Operation zurückbleibenden Tumorzellen attackieren und das patienteneigene Immunsystem zur Abwehr anregen.“ Insgesamt neun Patienten wurden in drei Dosisstufen behandelt. Dosislimitierende Toxizitäten traten nicht auf. 2020 folgt der zweite Teil der Studie: Darin werden Patienten eingeschlossen, die über einen in die Resektionshöhle implantierten Katheter in wöchentlichen Abständen mehrmals CAR-NK-Zellen erhalten.

Die CAR2BRAIN-Studie wird gegenwärtig auf weitere DKTK-Standorte ausgeweitet und seit Januar 2020 durch das vom DKTK Joint-Funding-Programm geförderte Forschungsprojekt „CAR2BRAIN“ begleitet. Hier analysieren Wissenschaftler an den DKTK-Standorten Frankfurt/Mainz, Heidelberg und Dresden in Patientenmaterial – welches vor, während und nach der Therapie gewonnen wird – den Einfluss der lokal verabreichten CAR-NK-Zellen auf das Tumor-Mikromilieu und die mögliche Unterstützung einer körpereigenen Immunantwort der Patienten gegen den Tumor.

Weitere Informationen:

Burger et al. CAR-engineered NK cells for the treatment of glioblastoma: Turning innate effectors into precision tools for cancer immunotherapy. *Front. Immunol.*;10: 2683, 2019.



© AdobeStock / sudok1

Strahlentherapie und Bildgebung

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

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

Programmkoordinatoren

Dr. Dr. Amir Abdollahi (Kernzentrum Heidelberg)

Prof. Dr. Mechthild Krause (Standort Dresden)

Prof. Dr. Bernd Pichler (Standort Tübingen)

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

Entwicklungen 2019

- Analyse der Wirkung kombinierter Radiotherapien und Inhibitoren onkogener Signalwege in Patienten mit kleinzelligen Lungenkarzinomen.
- Untersuchung der Wirksamkeit von Photonen- und Partikeltherapien bei Melanomen und kleinzelligen Karzinomen sowie vergleichende Untersuchung der Anwendung von Endoradiotherapie.
- Entwicklung und Validierung mehrerer prädiktiver Biomarker (-signatures) als Indikatoren für die Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen bei rektalen und analen Tumoren sowie Kopf-Hals-Tumoren.
- Entwicklung und Anwendung von Algorithmen zur Typisierung von Pankreastumoren auf Basis nicht-invasiver Bildgebung.

Ziele 2020

- Verbesserung von Behandlungsprotokollen durch Integration der relativen biologischen Effektivität (RBE) und der normalen Gewebesensitivität.
- Untersuchung neuartiger Strahlungssensibilisatoren in Organoidkulturen aus Biopsien rektaler Mastumoren.
- Erweiterung einer Kleintier-Bildgebungsplattform um neue Modalitäten wie Röntgenstrahlen, NMR-Spektrometrie und metabolische Analysen.
- Einführung doppelt-markierter PSMA-Inhibitoren für intraoperative Bildgebungsverfahren.

Forschungshighlight 2019

Die Joint Imaging Platform des DTKK: Mit Bildern zur richtigen Therapie

Medizinische Bildgebung spielt eine wichtige Rolle in der Diagnostik und Beurteilung des Therapieverlaufs von Krebserkrankungen. Radiologische Bilder erlauben es, Veränderungen im Körper zu visualisieren, nuklearmedizinische Untersuchungen, die Stoffwechselaktivität dieser einzuschätzen, und pathologische Befunde, deren molekulare Eigenschaften zu beurteilen. Für die Beurteilung der medizinischen Bilder spielen Algorithmen aus dem Bereich der künstlichen Intelligenz eine immer wichtigere Rolle. Derartige Methoden können Ärzte in ihrem Handeln unterstützen. Sie erlauben es, Beobachtungen zu quantifizieren, und können Informationen aus Daten extrahieren, die dem Menschen sonst nicht oder nur sehr schwer zugänglich wären.

Die Joint Imaging Platform (JIP) des DTKK ist ein Werkzeug, um solche intelligenten Algorithmen zu entwickeln und DTKK-weit einzusetzen [1]. Ein Vorteil der JIP ist, dass die medizinischen Patientendaten nicht über das Internet verschickt werden müssen, was aus Sicherheits- und Datenschutzgründen problematisch sein kann. Die Daten verbleiben bei diesem dezentralen Vorgehen jederzeit geschützt; die Auswertung wird an allen Standorten unter gleichen Bedingungen und mit der gleichen Qualität standardisiert durchgeführt. Dies kann im Rahmen von multizentrischen Studien genutzt werden, um durch die größeren Patientenzahlen und die einheitliche Auswertung neue Erkenntnisse zu gewinnen.



Analysedashboard der Joint Imaging Platform mit eingesetzter PET-Untersuchung (rechts unten) aus der MEMORI-Studie. Bei dieser wurde die frühzeitige Therapie-Intensivierung bei Speiseröhrenkrebs anhand von Bildgebungsdaten untersucht. (© 2020 DTKK/JIP)

Die JIP kommt beispielsweise bei der DTKK-geförderten MEMORI-Studie zum Einsatz. In dieser Studie wurde die Rolle einer Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET)-basierten frühen Intensivierung der Therapie bei Speiseröhrenkrebs untersucht (siehe Abbildung). Bei einem guten Ansprechen wurde die Chemotherapie fortgeführt, ansonsten zu einer Radiochemotherapie gewechselt. Nach Abschluss der jeweiligen Therapie wurden die Tumoren reseziert und histologisch untersucht. Die ersten Ergebnisse der Studie präsentierten DTKK-Wissenschaftler auf dem renommierten Jahreskongress der Amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie (ASCO) 2019 [2]. „Wir konnten zeigen, dass durch den Therapiewechsel eine hohe Rate von pathologischen Remissionen und R0-Resektionen erzielt werden konnte“, erläutert der Studienleiter Prof. Dr. Jens Siveke, Universitätsklinikum Essen. „Die Verfügbarkeit der Bilddatensätze zusammen mit den Tumorproben vor und während der Therapie sowie bei Resektion erlaubt eine detaillierte molekulare und metabolische Analyse der therapieinduzierten Veränderungen.“ Die JIP stellt hierfür eine ideale Plattform dar, um eine integrierte Analyse klinischer, molekularer und Bild-Datensätze durchzuführen. So sollen in dem 2020 angelaufenen studienbegleitenden Forschungsprojekt MEMORI Bildgebungs- und Gewebebasierte Eigenschaften hinsichtlich Tumorheterogenität, -metabolismus unter dem Aspekt des Therapieansprechens und der Prognose untersucht werden.

Weitere Informationen:

- [1] Maier-Hein et al. Vernetzte Forschung konkret: Die Joint Imaging Platform des DTKK. EHEALTHCOM.;(5):44-7, 2019.
- [2] Lorenzen et al. PET-directed combined modality therapy for gastroesophageal junction cancer: First results of the prospective MEMORI trial. J Clin Oncol., no.15_suppl 4018-4018, 2019.



© AdobeStock / Rostislav Sedlacek

Klinische Kommunikationsplattform – Digitaler Wandel in der personalisierten Medizin

Für den Fortschritt der personalisierten Medizin und um damit neue diagnostische oder therapeutische Methoden voranzutreiben, sind Biobanken und klinische sowie experimentell erhaltene Patientendaten unerlässliche Quellen. In der Klinischen Kommunikationsplattform (CCP) werden diese Informationen durch Vernetzung in großen und qualitätsgesicherten Datensätzen in einer standortübergreifenden Infrastruktur bereitgestellt. Dabei werden höchste Anforderungen an den Datenschutz erfüllt. Die Infrastruktur expandiert als gesamtes Netzwerk laufend weiter, sei es durch die Beteiligung externer Kollaborationspartner oder durch die Erschließung neuer relevanter Daten, wie molekulare Marker oder Daten aus Studien und anderen wissenschaftlichen Projekten. Die CCP entwickelt außerdem, eingebunden in nationale Gremien, Standards, um Patienten umfassend über die Verarbeitung und Nutzung der Daten und Bioproben zu informieren und deren Einwilligung einzuholen.

Säulen der Kommunikationsplattform sind die erfahrungsgewonnenen deutschen Krebszentren mit ihren Experten aus Informationstechnologie, Tumordokumentation und Biobanking, Data Scientists sowie die zentrale CCP-Koordinations Einheit. Sie tragen in Kooperationen, beispielsweise im Rahmen des durch die Deutsche Krebshilfe geförderten Nationalen Netzwerks Genomische Medizin Lungenkrebs (nNGM), sowie des German Biobank Node (GBN) / der German Biobank Alliance (GBA) und in natio-

nen Forschungsinitiativen wie der Medizininformatik-Initiative (MII) ihr Fachwissen bei und sorgen für den Standardisierungs- und Harmonisierungsprozess in den verschiedenen Initiativen.

Entwicklungen im Jahr 2019:

- Ausbau der Kooperation mit den Comprehensive Cancer Centers (CCCs) zur Definition des „Onkologischen Datensatzes des DKTK und der Onkologischen Spitzenzentren“ als Grundlage für onkologische datengetriebene Forschung in Deutschland.
- Start der technischen Integration des Datensatzes „Molekulare Marker“.
- Durchführung von Anwendertests zur Plausibilitätsprüfung von Patienten- und Probanden über die CCP-Infrastruktur.
- Entwicklung neuer Module für die Patienteneinwilligung zur Nachnutzung klinischer Daten und Bioproben.
- Konzepterstellung für die Einbindung von Forschungsdaten.
- Anpassungen des Datenschutzkonzepts an die DSGVO zur Integration weiterer Netzwerk-Partner und neuer technischer Dienste, z. B. zur Einbindung von

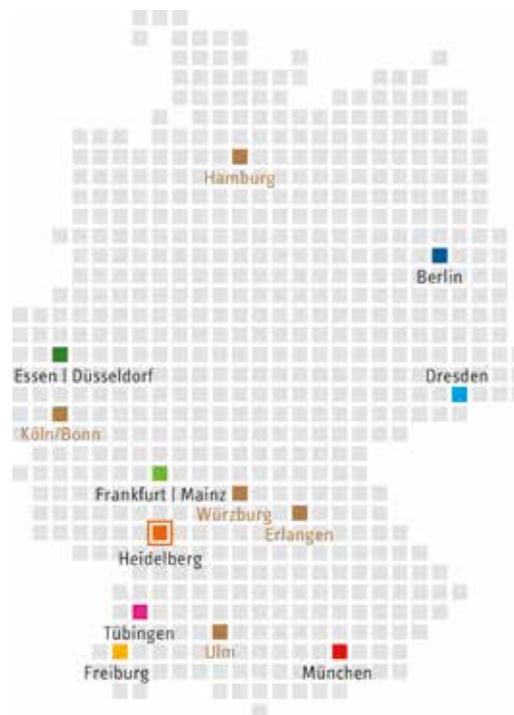
Forschungsdaten; positive Bewertung durch die Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung (TMF) e. V.

- Harmonisierung der CCP-Infrastruktur mit GBN/GBA, sodass zukünftige Weiterentwicklungen der Daten, Bioprobensuche und Antragsverfahren in einem Netzwerk dem jeweils anderen zugutekommen.
- Erweiterung des DKTK-Studienregisters um neue Kollaborationspartner und Studien.

Ziele 2020:

- Fortführung und Erweiterung der Anwendertests zur CCP-Infrastruktur.
- Erstellung eines standardisierten und interoperablen Onkologie-Datensatzes in Kooperation mit der MII.
- Identifikation bestimmter Patientenkohorten mit charakteristischen molekularen Marker.
- Implementierung eines Projektregisters für die Verknüpfung patientenbezogener, pseudonymisierter Forschungsdaten aus verschiedenen Quellen.
- Verknüpfung der CCP mit den DKTK-Plattformen RadPlanBio und Joint Imaging Platform zur a) datenschutzkonformen Bereitstellung klinischer Daten und b) Ergänzung von Bildgebungsdaten in der CCP.
- Verstärkung der Brückenkopf-Software in einer nachhaltigen „Samplly“ Open Source Community, bestehend aus DKTK und GBN/GBA.
- Intensivierung der Biobank-Vernetzung, Erweiterung und Harmonisierung des Bioproben-Datensatzes im DKTK und anderen Initiativen.
- Erweiterung und Anpassungen des DKTK-Studienregisters für Kooperationspartner.

CCP-Koordinatoren: Prof. Dr. Hubert Serve (Sprecher CCP, Frankfurt), Dr. Nicola Göckbuget (CCP-Office, Frankfurt), Prof. Dr. Michael Hummel (CCP-Bio, Berlin), Prof. Dr. Martin Lablans (CCP-IT, Kernzentrum Heidelberg)



Brückenköpfe im DKTK und an den onkologischen Spitzenzentren, „C4-Brückenköpfe“ im Aufbau (braun).

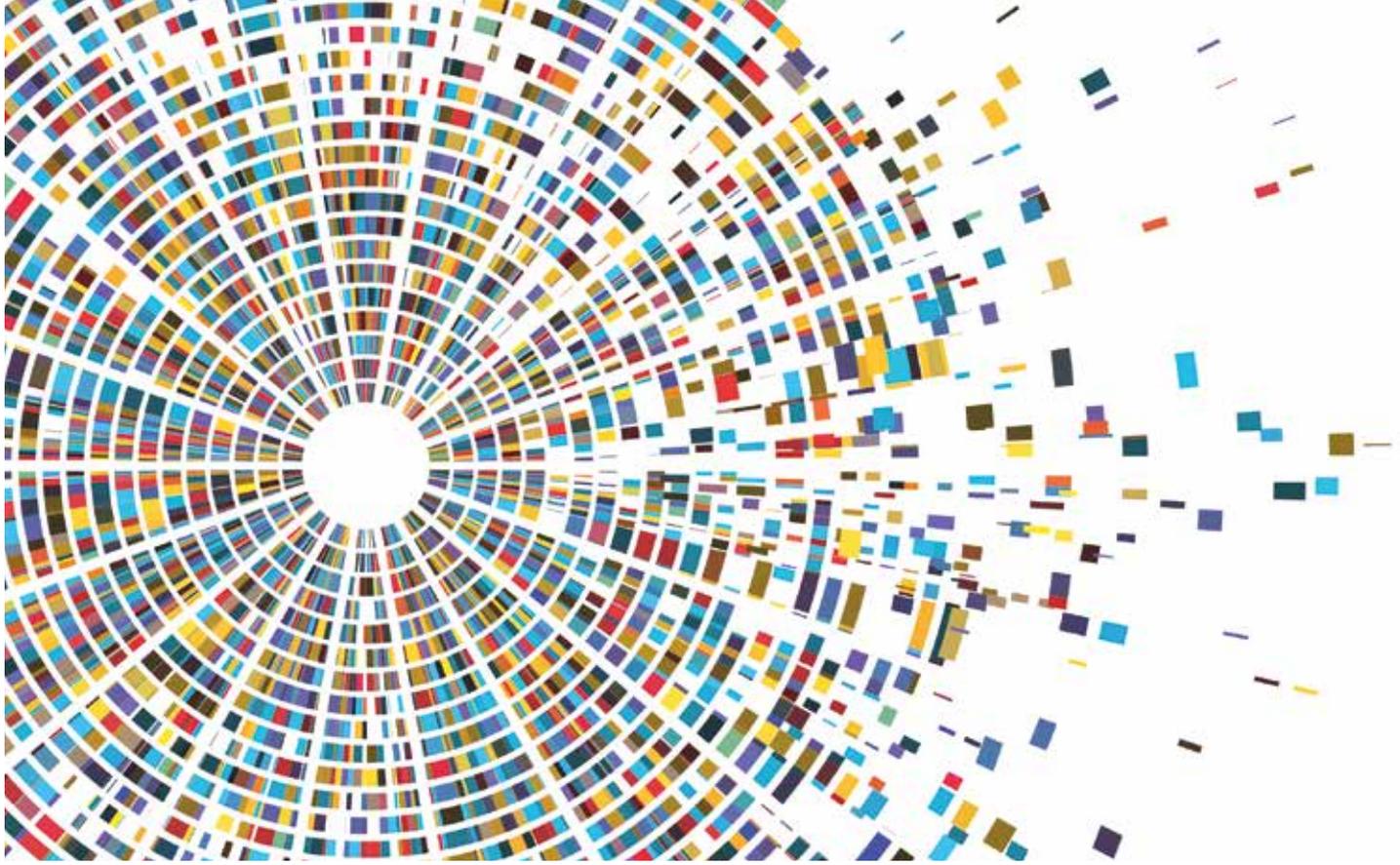
Highlights 2019:

Erfolgreiche Anwendertests der CCP-Infrastruktur

Die CCP-Infrastruktur wurde entwickelt, um die Suche von klinischen Daten und das Vorhalten von Bioproben für die Krebsforschung sowie deren Bereitstellung für Wissenschaftler standortübergreifend zu erleichtern. 2019 fanden an zwei DKTK-Standorten umfassende Anwendertests statt: Kliniknahe Forscher und Mediziner stellten über die CCP-Infrastruktur Anfragen zu Patienten-Kollektiven aus ihrem klinischen Alltag. Dabei prüften und bewerteten sie die Nutzerfreundlichkeit der CCP-Suchinstrumente sowie die vorliegende Datenqualität und Plausibilität im lokalen „Brückenkopf“. Die Testung bestätigte die prinzipielle Nutzbarkeit und das Potenzial der CCP-Infrastruktur für neue wissenschaftlich-klinisch relevante Fragestellungen.

Vernetzung mit der Medizininformatik-Initiative

Die Vorarbeiten des DKTK wurden 2019 in der nationalen Medizininformatik-Initiative (MII) wirksam, darunter die Definition geeigneter Standards für die Patienteninformation. Die Entwicklung eines Kerndatensatz-Moduls „Onkologie“ wird von der DKTK CCP-IT koordiniert. Die Interoperabilität dieses Datensatzes unter Verwendung der DKTK-Vorarbeiten (siehe Entwicklungen 2019) legt den Grundstein für eine spätere Kompatibilität der CCP mit den unterschiedlichen Strukturen der jeweiligen MII-Konsortien.



© AdobeStock / Tartila

Forschungsplattform Krebsgenom und Krebsproteom

Plattform Krebsgenom- und Proteomanalyse

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

Entwicklungen 2019

Genomanalyse

- Untersuchung von mehr als 2.000 Krebspatienten im MASTER-Programm auf genetische Veränderungen unterschiedlichster Tumorarten; Behandlungsempfehlungen bei rund 30% der Patienten ausgesprochen und realisiert.
- Evaluierung von 180 Genen durch Sequenzieranalysen, die für die Entstehung bestimmter Tumortypen prädisponieren. Diese Ergebnisse sind für die genetische Beratung und Tumorprävention von großer Bedeutung.
- Die Plattform lieferte wichtige Beiträge zur Identifikation neuer therapeutischer Interventionspunkte, z. B. deregulierte zelluläre DNA-Reparaturmechanismen, die Identifikation von Fusionen des Onkoproteins BRAF mit autoinhibitorischen Domänen in Hirntumoren, die Identifikation von ERBB2-Mutationen in Neurofibromen und Schwannomen sowie Veränderungen in EGF-ähnlichen Domänen beim fortgeschrittenen Bauchspeicheldrüsenkrebs.

- Integration verschiedener OMICS-Profile (Methylom, Proteom, multiparametrische Bildgebung, Radiomics, Hochdurchsatz-Wirkstoffsensitivitätsanalysen) zur vertieften Charakterisierung von Tumoren.
- Etablierung und Veröffentlichung einer automatisierten MS-Bilddatenanalyse mit Open-Source-Tools.

Proteomanalyse

- Etablierung eines Flüssigchromatographie-Verfahrens zur robusten Messung von (klinischen) Proben mit hoher Reproduzierbarkeit/ hohem Durchsatz.
- Erstellung von Proteom- und Phosphoproteomprofilen in Weichteiltumoren.
- Analyse nicht-genomischer Aktivierung von onkogenen Signalkaskaden auf Proteinebene.
- Bewertung des diagnostisch-therapeutischen Mehrwerts durch Proteomdaten.

Ziele 2020

- Validierung der durch die genomischen Plattformen MASTER und INFORM erhaltenen Ergebnisse zu spezifischen Interventionspunkten im Rahmen multizentrischer klinischer Studien.
- Etablierung neuer massenspektrometrischer Workflows, u. a. für Crosslinking MS, Analyse (proximity-based) biotinylierter Proteine und Hochdurchsatzansätze für phosphoproteomische Analysen.
- Durchführung eines Ringversuchs zur Analyse von Formalin-fixierten Paraffin-eingebettetem Gewebe in allen DKTK Proteomics-Laboren.
- Etablierung neuer bioinformatischer Workflows, darunter Künstliche-Intelligenz-basierte Analyse von Massenspektren und MALDI Bildgebungsdaten

Koordinatoren:

Proteomik: Prof. Dr. Bernhard Küster (Standort München)

Krebsgenomanalyse: Prof. Dr. Stefan Fröhling (Kernzentrum Heidelberg), Prof. Dr. Benedikt Brors (Kernzentrum Heidelberg)

Forschungshighlights 2019:

DKFZ / NCT / DKTK-MASTER: Krebsgenomanalyse auf dem Weg in die klinische Anwendung

Bei den meisten Krebserkrankungen sind Defekte im Erbgut die Ursache für das unkontrollierte Wachstum der Zellen. Das Muster genetischer Veränderungen kann sich allerdings von Patient zu Patient oder sogar innerhalb eines Tumors unterscheiden. Mit dem MASTER (Molecularly Aided Stratification for Tumor Eradication)-Programm haben das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg und das DKFZ Krebsgenomanalysen als Bestandteil einer molekularen Diagnostik im klinischen Alltag etabliert. Im Jahr 2015 wurde das Programm auf alle DKTK-Partnerstandorte ausgeweitet. Das MASTER-Programm schließt junge Patienten mit Krebs im fortgeschrittenen Stadium und Patienten mit seltenen Tumorerkrankungen – unabhängig vom Lebensalter – ein, um an das individuelle Tumorphil angepasste Therapieansätze zu identifizieren. Die umfangreichen Krebsgenomanalysen und deren Auswertung zeigten sich als sehr zuverlässig und stellen einen wichtigen Schritt auf dem Weg zum breiten klinischen Einsatz molekularer Analysen dar.



Um charakteristische DNA-Veränderungen aufzudecken, werden Hochdurchsatz-Sequenzierer eingesetzt. (© Tobias Schwerdt / DKFZ)

Die MASTER-Studie ist eine der weltweit größten und systematischsten ihrer Art. Mittlerweile wurden die Tumorgenome von mehr als 2.000 Patienten ausgewertet und die Ergebnisse in die weitere Therapieplanung einbezogen. Ein Alleinstellungsmerkmal ist die Zusammenarbeit aller Standorte, die es ermöglicht, auch bei seltenen Krebserkrankungen neue therapeutische Ansatzpunkte zu identifizieren, die in gemeinsamen klinischen

Studien geprüft werden können. Bislang haben sich aus dem Programm vier standortübergreifende Studien ergeben, eine weitere befindet sich in fortgeschrittener Planung. Schließlich sind die im MASTER-Programm erhobenen Daten auch Ausgangspunkt zahlreicher – derzeit mehr als 40 (Stand Mai 2020) – translationaler Forschungsprojekte, die wiederum meistens standortübergreifend durchgeführt werden. Die Einbeziehung

weiterer Verfahren wie Proteomik, Immunmonitoring, Flüssigbiopsien und Bildgebung wird kontinuierlich vorangetrieben.

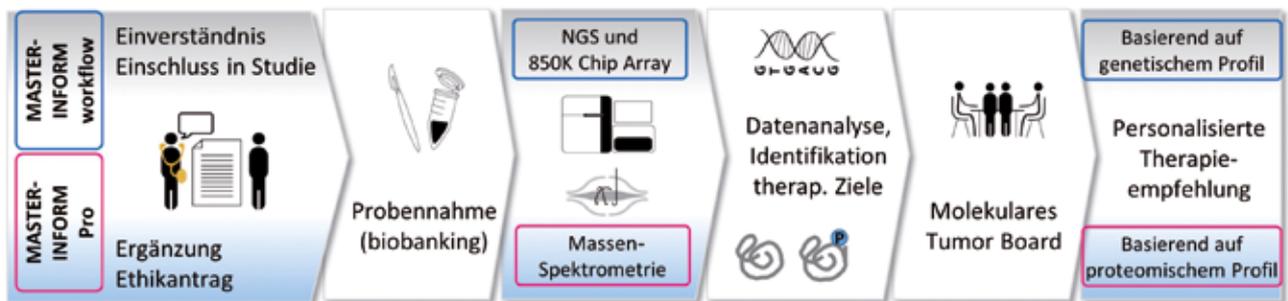
Weitere Informationen:

Ronellenfitsch et. al Targetable ERBB2 mutations identified in neurofibroma / schwannoma hybrid nerve sheath tumors. J Clin Invest 130(5):2488-2495, 2020.

Proteomische Analysen auf dem Weg in die klinische Anwendung

Wie können wir Tumorpatienten zukünftig noch individueller und zielgerichteter behandeln? Einen Ansatz dafür liefert die MASTER/INFORM-PRO-Studie, bei welcher erstmals proteomische Messungen innerhalb einer präzisionsmedizinischen Studie Anwendung finden. Proteine sind die ausführenden Biomoleküle des genomischen Bauplans unserer Zellen. Wird deren Struktur oder Abundanz verändert, kann das zu Tumorerkrankungen führen. Proteine sind zudem Angriffspunkte der meisten Tumormedikamente. Die proteomische Profilierung von Tumoren kann daher nicht nur vertiefende Einblicke in die Tumorbiologie liefern, sondern potenziell auch die therapeutischen Möglichkeiten erweitern. Im Vergleich zu genomischen Sequenzierungen steckt die proteomische Analyse von Patiententumoren noch in den Anfängen. Die MASTER/INFORM-PRO-Studie setzt auf die deutschlandweiten Registerstudien MASTER

(junge Erwachsene mit seltenen und/oder therapieresistenter Tumorerkrankung) und INFORM (Kinder mit wiederkehrender Tumorerkrankung) auf, in denen Tumorpatienten durch umfangreiche Genom-basierte Untersuchungen stratifiziert werden. Die klinische Proteomik für präzisionsmedizinische Ansätze und deren Routineeinsatz in der klinischen Diagnostik soll nun ebenfalls etabliert werden – zunächst bei Sarkompatienten. Die ersten von über 200 geplanten Tumorproben aus den beiden Registerstudien wurden bereits untersucht. Ziel ist es herauszufinden, ob proteomische Veränderungen in Tumoren auftreten, die nicht anhand des Erbguts erklärt werden können, und ob eine zusätzliche proteomische Komponente die Entscheidungsfindung im klinischen Alltag unterstützen und sogar verbessern kann.



Dieses Schema zeigt den Ablauf der MASTER/INFORM-Pro Studie von Patienteneinschluss und Probenentnahme, über Datenakquise und -auswertung, bis hin zur personalisierten Therapieempfehlung, basierend auf genomischen als auch proteomischen Daten. (© Dr. Stephanie Heinzlmeir, Prof. Dr. Stefan Fröhling / MASTER-Programm)



© Yan de Andres / DKFZ

Klinische Studien

Neue Wirkstoffe, Biomarker, Therapie- und Diagnoseansätze werden zunächst in der präklinischen Phase an Zellkulturen und Tiermodellen auf ihre Wirksamkeit und Unbedenklichkeit hin getestet. Im DKTK werden dafür spezielle Maus- und Zellkultursysteme entwickelt, die möglichst aussagekräftige Ergebnisse für eine spätere Anwendung bei Patienten ergeben. Erfolgversprechende Wirkstoffe und Verfahren werden anschließend auf ihre Wirksamkeit, Dosierung und Sicherheit bei der Behandlung von Krebspatienten in klinischen Studien überprüft. Der Forschungsschwerpunkt im DKTK liegt auf frühen, von forschenden Ärzten des DKTK initiierten Studien der klinischen Phasen I – II, die nicht von einem pharmazeutischen Unternehmer veranlasst werden, sondern von einer am DKTK beteiligten Universitätsklinik oder dem DKFZ.

Klinische Studien sind zum Schutz der Patienten erforderlich und gesetzlich vorgeschrieben, bevor neue Medikamente oder Therapieverfahren eine Marktzulassung erhalten. Diese Studien müssen bei einer Bundesoberbehörde beantragt werden (je nach Medikamentenart das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM, in Bonn oder das Paul-Ehrlich-Institut, PEI, in Langen). Außerdem ist eine zustimmende Bewertung der zuständigen Ethik-Kommission erforderlich. Für eine Untersuchung bei Patienten müssen Arzneimittel unter besonderen Hochreinheitsbedingungen (GMP) hergestellt werden. Für forschende Ärzte ist die Planung und Durchführung klinischer Studien einschließlich der Wirkstoffherstellung, Genehmigungsverfahren und Rekrutierung finanzieller Mittel eine

große Herausforderung und erstreckt sich üblicherweise über mehrere Jahre.

Förderung klinischer Studien über das DKTK

Neben der Förderung der präklinischen Entwicklung neuer Therapien und Diagnoseverfahren finanziert das DKTK auch frühe klinische Studien über das sogenannte „Joint Funding“-Programm. Unter Beteiligung des internationalen wissenschaftlichen Beirates des DKTK werden eingereichte Projektanträge in einem zweistufigen Auswahlverfahren bewertet und Studien von besonders hoher wissenschaftlicher Qualität und Relevanz für die Behandlung von Krebspatienten für eine Förderung durch das DKTK ausgewählt. Weitere klinische Studien unterstützt das DKTK durch Infrastrukturen und Experten.

Zusammenarbeit mit Behörden zur Initiierung klinischer Studien im DKTK

Forschende Ärzte, die eine klinische Studie planen, werden im DKTK durch Beratungsgespräche im Rahmen einer Partnerschaft mit dem PEI unterstützt, die schon im frühen Stadium der Entwicklung neuer Wirkstoffe und Therapieverfahren angeboten werden. Auch finden Workshops statt, bei denen sich die DKTK-Wissenschaftler über die aktuellen regulatorischen Anforderungen an klinische Studien informieren können. Einen Überblick über alle im DKTK laufenden Studien gibt das DKTK-Studienregister der Klinischen Kommunikationsplattform (dtkk.org/ccpstudienregister).

Eine Auswahl aus DKTK-Studien 2019

Kurztitel	Beschreibung
Afatinib	In der Phase II-Studie wird die Wirksamkeit des panERB Tyrosinkinase-Inhibitors Afatinib bei Patienten des DKFZ/NCT/DKTK MASTER-Programms mit fortgeschrittenen NRG1-rearrangierten Tumorerkrankungen nach Versagen der Standardtherapie untersucht.
AMPLIFY NEOVAC (NOA-21)	Diese multizentrische Studie untersucht die Sicherheit und Immunogenität des Impfstoffes gegen eine Mutation des Proteins IDH-1 in Kombination mit einer Immunaktivierung durch sog. Checkpoint-Inhibition bei Patienten mit Rezidiv eines Hirntumors (Gliom).
ARMANI	In dieser Studie wird die Effektivität und Sicherheit einer molekular-geleiteten anatomischen Resektion im Vergleich zu einer nicht-anatomischen Resektion bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen bewertet.
Blitz	Die Entwicklung von Darmkrebs kann durch Früherkennung und Entfernung von Krebs-Vorstufen verhindert werden. Die Blitz-Studie untersucht und bewertet den Nutzen neuer Stuhl- und Bluttests für die Darmkrebs-Früherkennung. So konnte bereits gezeigt werden, dass immunologische Stuhlbluttests den Vorgänger-Verfahren überlegen sind.
DACHS	Für die DACHS-Studie werden seit 2003 Darmkrebspatienten und Vergleichspersonen ohne Darmkrebs befragt. So können neue Erkenntnisse zur Prävention, der Entstehung, dem Verlauf und der Therapie von Darmkrebs gewonnen werden, um in Zukunft eine noch bessere Darmkrebsvorsorge und Prognose zu ermöglichen.
DELPHI	Patienten mit Tumoren im Mund- und Rachenraum leiden oft ein Leben lang unter schweren Nebenwirkungen der Behandlung. Die DELPHI-Studie untersucht, ob sich durch eine individualisierte Bestrahlung die negativen Folgen der Therapie reduzieren lassen.
F-MISO-PET	Tumorhypoxie ist in Hals-Kopf-Tumoren weit verbreitet. Da Strahlentherapien bei diesen Patienten schlecht anschlagen, werden in dieser Studie mit ¹⁸ F-MISO-PET detektierbare Veränderungen hypoxischer Subvolumina unter Radio(chemo)therapie evaluiert.
GliProPh (NOA25)	In dieser randomisierten Studie wird eine Protonen- gegenüber einer Photonen-Strahlentherapie für Patienten mit WHO Grad II-III Gliomen verglichen.
HNprädBio	Ziel der Studie ist die Überprüfung bestimmter Biomarker, mit denen sich vorhersagen lässt, wie gut eine Radiochemotherapie in Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren anschlagen wird.
HypoChoice	Die Studie vergleicht bei Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium den Krankheitsverlauf und die Nebenwirkungen nach einer konventionellen Strahlentherapie mit Patientinnen, bei denen eine verkürzte Bestrahlung zum Einsatz kommt.
INFORM	Die Register-Studie soll Kindern mit zurückgekehrter Krebserkrankung, für die kein etabliertes Behandlungskonzept mehr zur Verfügung steht, neue Therapiemöglichkeiten eröffnen. Wissenschaftler analysieren das Tumor-Erbgut zum Zeitpunkt des Rückfalls, um möglicherweise mit einem der neuen, zielgerichteten Medikamente zu helfen.
INFORM2-NivEnt Trial	In dieser Studie wird die Verträglichkeit und die Aktivität der Kombination aus dem Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab und dem HDAC-Inhibitor Entinostat bei Kindern und Jugendlichen mit refraktären Hochrisiko-Krebserkrankungen untersucht.
IRINA	Bei Patienten mit schwarzem Hautkrebs untersuchen Hautärzte und Strahlentherapeuten, ob der Therapieerfolg einer etablierten Immuntherapie durch eine zusätzliche Bestrahlung verbessert werden kann.
iVacALL	Die multizentrische Studie untersucht die Wirksamkeit personalisierter therapeutischer Tumorimpfungen bei Kindern mit rückkehrender Leukämie. Dazu wird für jeden Patienten ein individuell angepasster Impfstoff auf Basis der Analyse krebstypischer Veränderungen im Erbgut hergestellt, das Ansprechen auf die Impfung und die Immunantwort der Patienten analysiert.
MASTER-Programm	Die DKFZ/NCT/DKTK-weite Register-Studie bestimmt bei jungen Patienten mit fortgeschrittenen Krebs-erkrankungen und bei Patienten mit seltenen Tumoren die individuellen Veränderungen im Erbgut der Krebszellen mit dem Ziel einer personalisierten Therapieempfehlung.

Kurztitel	Beschreibung
MEMORI	Patienten mit einem Tumor der Speiseröhre werden häufig vor einer Operation mit Chemotherapie oder Bestrahlung behandelt, um den Tumor zu verkleinern. Diese Vorbehandlungen sind jedoch nicht bei allen Patienten erfolgreich. Die Studie untersucht neue Biomarker, mit denen sich Patienten in Prognosegruppen unterteilen lassen.
N2M2 (NOA-20)	Tumorzellen von Glioblastom-Patienten werden molekulargenetisch charakterisiert. Anhand der molekularen Veränderungen werden gezielte, personalisierte Therapien im Rahmen von klinischen Studien entwickelt.
Oli-P	Die Studie wertet den Krankheitsverlauf von Patienten mit metastasierenden Prostatakarzinomen aus, die mit einer hochdosierten Strahlentherapie behandelt werden.
PETra	Die radioaktiv markierte Aminosäure 11C-Methionin wird häufig zum Nachweis von Tumorzellen in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) eingesetzt. In der Studie wird überprüft, wie zuverlässig das Verfahren den Zeitpunkt und den Entstehungsort eines möglichen Rückfalls bei aggressiven Hirntumoren vorhersagen kann.
PORTAF	Strahlentherapien werden häufig im Anschluss an eine Operation eingesetzt, um das Risiko für einen Rückfall zu senken. Die Studie vergleicht die Wirksamkeit unterschiedlicher Strahlentherapiemethoden beim Lungenkarzinom.
PriCoTTF	In dieser klinischen Prüfung wird die Anwendung von Optune® (elektrische Wechselfelder oder sogenannte Tumortheraiefeldern / TTFelds) bei Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom oder Gliosarkom vor und während der sich an die Operation anschließenden Standardtherapie untersucht.
PRONTOX	Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Bronchiakarzinom werden zusätzlich zu einer Chemotherapie mit Protonen bestrahlt. Es wird untersucht, ob mit diesem Verfahren, im Vergleich zu einer konventionellen Strahlentherapie, Schäden in gesunden Organen vermieden werden können.
ProtoChoice-Hirn ProtoChoice-P	Die Studien vergleichen bei Patienten mit Hirn- bzw. Prostatatumoren eine konventionelle Strahlentherapie mit einer Bestrahlung durch Protonen (Partikeltherapie). Verglichen werden insbesondere Effizienz und Nebenwirkungen der Behandlungen.
PSMA-11	In der Studie wird untersucht, mit welcher Zuverlässigkeit Metastasen beim Prostatakrebs mit dem nicht-invasiven 68Ga-PSMA-11-Diagnoseverfahren identifiziert werden können.
PSMAxCD3 Im- muntherapie beim Prostatakarzinom (NCT04104607)	Die multizentrische Phase I Immuntherapiestudie untersucht die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit des im DKTK entwickelten bi-spezifischen PSMAxCD3 CC-1 Antikörpers bei Patienten mit Prostatakarzinom. Der optimierte Antikörper vermittelt eine zweifache Antitumorwirkung und soll zugleich eine überschießende Immunaktivierung vermeiden, was durch vorbeugende Gabe von Tocilizumab (Antikörper gegen das Zytokin-Freisetzungssyndrom) unterstützt wird. Diese Studie ist auch für Patienten mit Lungenkrebs geplant.
ReKo	Diese Studie befasst sich mit der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer hochdosierten Protonentherapie in Patienten mit Kopf-Hals-Tumorrezidiven.
SORATRAM	In der Basket-Studie soll bei Patienten aus dem DKFZ/NCT/DKTK MASTER-Programm ein neues Konzept zur Behandlung verschiedenster Tumore mit Kinase-inaktivierenden BRAF-Mutationen evaluiert werden.
TOP-ART (NCT PMO-1603)	Die Phase II Studie prüft bei Patienten aus dem DKFZ/NCT/DKTK MASTER-Programm, bei denen eine molekulargenetisch nachgewiesene Störung in der DNA-Reparatur vorliegt, die Therapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib in Kombination mit dem Medikament Trabectedin.
TRANSATRA	Die Studie überprüft die Wirksamkeit des Medikamentes ATRA in Kombination mit dem LSD-1-Hemmer Tranylcypromin für die Therapie von Akuter Myeloischer Leukämie (AML).



© iStock / Vladimir Borovic

Nachwuchsförderung im DKTK

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

Die Förderung talentierter Nachwuchswissenschaftler an der Schnittstelle zwischen patientennaher Krebsforschung und klinischer Anwendung nimmt im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung eine wichtige Rolle ein. Zu Beginn des Jahres 2019 wurden die Angebote für die Aus- und Weiterbildung im Bereich klinisch-orientierte Krebsforschung hinsichtlich der Zielgruppe neu strukturiert, mit einer stärkeren Fokussierung auf eine fach- und standortübergreifende Vernetzung sowie der Einführung neuer Fördermaßnahmen. In der DKTK School of Oncology profitieren die jungen Forscher von den klinischen Kompetenzen im Konsortium, der umfangreichen Expertise auf dem Gebiet der Grundlagenforschung sowie den translationalen Forschungsinfrastrukturen an den DKTK-Partnerstandorten. Im Fokus der DKTK-Nachwuchsförderung stehen „Medical Scientists“, Wissenschaftler, die in der patientenorientierten medizinischen Forschung tätig sind, und „Clinician Scientists“, Mediziner in der Facharztausbildung, die sowohl in der medizinischen Forschung als auch in der Krankenversorgung tätig sind. Die in der DKTK School of Oncology aktiven Nachwuchswissenschaftler und Ärzte arbeiten an patientenorientierten Forschungsprojekten oder sind an klinischen Studien im DKTK beteiligt. Mit Stichtag 31.12.2019 gehörten 110 Nachwuchsforscher der DKTK School of Oncology an.

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

Karrierperspektiven für Nachwuchsforscher im Bereich patientenorientierte Krebsforschung

- An mehreren Standorten wurden Stipendien zur Forschungsfreistellung für Ärzte in der Facharztausbildung vergeben, damit sie sich einer zeitlich befristeten Forschungsarbeit widmen konnten.
- Am DKFZ in Heidelberg wurde ein strukturiertes und internationales Clinician-Scientist-Programm etabliert und erstmals ausgeschrieben.
- Auf der GAIN (German Academic International Network)-Jahrestagung in San Francisco, USA, präsentierten Vertreter der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) an einem gemeinsamen Stand Karrieremöglichkeiten in den Gesundheitszentren. Die Veranstaltung wird von Vertretern aus deutschen Wissenschaftsorganisationen, Politik und Industrie für – an einer Rückkehr interessierte – Nachwuchswissenschaftler jährlich veranstaltet.

Förderangebote und Veranstaltungen im Jahr 2019

Die jährliche Cancer Core Europe **Summer School in Translational Cancer Research** ist die Dialogplattform für DKTK-Nachwuchswissenschaftler, um sich auf internationaler Ebene mit Onkologen, Krebsforschern und Vertretern führender Krebsgesellschaften auszutauschen und Netzwerke auszubauen. Im Jahr 2019 wurden die Themenschwerpunkte Krebsmetabolismus, Personalisierte Krebsmedizin, Wirkstoffentwicklung, Immunonkologie und Immuntherapie, Krebsprävention, Forschungspolitik sowie Einbindung von Patienten und Öffentlichkeit diskutiert. Zur Förderung wichtiger Soft Skills gab es zusätzliche Angebote im Bereich Wissenschaftskommunikation, Kollaborationen und Führungskompetenz.

Die **DKTK Young Academics Conference**, eine jährliche Veranstaltung für die Fellows der DKTK School of Oncology, fand erstmals gemeinsam mit dem DKFZ Postdoc-Network am DKFZ statt. Im Fokus standen der Austausch zu eigenen Forschungsaktivitäten und die Netzwerkbildung. Daneben wurden Workshops zur Karriereplanung, Gleichberechtigung, Beantragung von externer Forschungsförderung sowie Soft Skills angeboten. Highlight war eine Informationsveranstaltung des Paul-Ehrlich-Instituts, des deutschen Bundesinstituts für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, am DKFZ, zugeschnitten auf an der Durchführung von klinischen Studien mit Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln interessierte Nachwuchsforscher.

Basierend auf einer gemeinsamen Initiative der DZG nahmen DKTK-Nachwuchswissenschaftler an einer **Nature Masterclass on Scientific Writing and Publishing** teil, die von zwei Nature Research Journal-Editoren veranstaltet wurde. Hier lernten die Teilnehmer, ihre Schreibfähigkeiten und Selbstvertrauen auszubauen, gewannen Einblick in den editoriiellen Prozess (des Nature Journals) und erörterten best practice für die Einreichung eines Manuskriptes und den Peer-review-Prozess.

Als eine neue Fördermaßnahme können sich Fellows der DKTK School of Oncology ganzjährig auf **Reise- und Rotationsstipendien** bewerben. Damit wird ihnen kurzfristig und unkompliziert eine Teilnahme an wissenschaftlichen Konferenzen oder ein bis zu 3-monatiger Forschungsaufenthalt in einem gastgebenden Labor ermöglicht.

Nachwuchswissenschaftler der DKTK-Standorte wurden im Rahmen der jährlichen Berlin Science Week zum **Future Me-**

dicine Science Match nach Berlin eingeladen. In einer Sitzung zum Thema Translationale Krebsforschung konnten sie in Form von „elevator speeches“ ihre Arbeiten vorstellen, darüber neue Impulse setzen und Kooperationspartner gewinnen.

Beispiele weiterer Veranstaltungen und Weiterbildungsangebote im Jahr 2019:

- DKTK-Standort-Retreats mit spezifischen Angeboten für Nachwuchsforscher zu Themen rund um die Karriereentwicklung / -perspektiven sowie der eigenen Projektvorstellung
- Deutscher Krebsforschungskongress (DKFK) am DKFZ in Heidelberg
- Young Investigator's Club in Dresden
- 6th Munich Cancer Retreat
- Essener Translational Oncology Symposium
- 1. Rhein-Main Cancer Retreat
- Heidelberg Grand Rounds
- Career Days am DKFZ zu den Themen „Medical Physics, Science Communication and Research & Development“

Ziele 2020

- Ausbau der Sichtbarkeit der DKTK School of Oncology
- Stärkung translational-orientierter, DZG-übergreifender Weiterbildungsmaßnahmen
- Angebote zur Karriereberatung von DKTK Fellows



Gruppenbild der Cancer Core Europe Summer School 2019. (© Ivan Kuzmin)



*Sterile Abfüllung und Qualitätskontrolle Im Labor.
(© Britt Moulien / Universitätsklinikum Tübingen)*

Technologietransfer im DKTK

Die Forschungsergebnisse des DKTK sollen so effektiv wie möglich genutzt werden und Patienten in der Gesundheitsversorgung zugutekommen. Sowohl das Kernzentrum DKFZ als auch die DKTK-Partnerstandorte betreiben daher Technologietransferabteilungen oder haben Zugang zu Technologietransferdiensten. Diese beraten die Wissenschaftler bei der Bewertung von Erfindungen und der Anmeldung von Patenten. Darüber hinaus ermitteln sie die jeweils beste Verwertungsstrategie. So wird zum Beispiel geklärt, ob eine Lizenzierung, eine Kooperationsvereinbarung mit der Industrie oder die Gründung eines Start-up-Unternehmens geeignet ist, neu entwickelte Technologien und Forschungsergebnisse in die Anwendung zu bringen. Dabei werden die Erlöse aus einer erfolgreichen wirtschaftlichen Verwertung in die Krebsforschung reinvestiert.

Im Jahr 2019 führten zum Beispiel Patentanmeldungen von Prof. Dr. Helmut Salih und Prof. Dr. Gundram Jung zu Verwertungserlösen, die auf eine gezielte Verwertungskampagne im Jahr 2018 zurückgehen. Für Aleukomab, einen therapeutischen Antikörper für die akute myeloische Leukämie,

wurde ein Options- und Lizenzvertrag mit dem amerikanischen Venture-Capital-Unternehmen Cullinan Oncology unterzeichnet. Gegenwärtig wird hier die Ausgründung der Firma „Cullinan Florentine“ vorbereitet, an der alle Partner Firmenanteile halten werden. Eine andere Entwicklung der beiden Tübinger Professoren, eine neue, optimierte Form immunstimulierender Botenstoffe (sogenannte Immunzykotine), wurde an eine südkoreanische Firma lizenziert und wird nun in Rahmen einer Forschungs- und Entwicklungskooperation weiterentwickelt.

Außerdem ist es Prof. Salih und Prof. Jung im Jahr 2019 zum dritten Mal in Folge gelungen, Mittel aus dem Helmholtz-Validierungsfonds einzuwerben. Ziel des Projekts Colomab ist die Entwicklung eines neuartigen, optimierten bispezifischen Antikörpers zur Behandlung von Darmkrebs und anderen soliden Tumoren. Gefördert wird die GMP-Produktion des Antikörpers sowie präklinische Analysen, einschließlich Studien mit Material aus der Bioprozessentwicklung für die Zulassung und die Konzeption der ersten klinischen Studie.



Workshop mit den Experten des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) und des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) am DKFZ. © Jutta Jung / DKFZ

Nationale und internationale Kooperation und Vernetzung im DTKK

Im DTKK vernetzen sich Wissenschaftler an acht Standorten mit renommierten Universitätskliniken und Forschungszentren an gemeinsamen Forschungsprojekten zur klinisch-orientierten Krebsforschung. Deren vielfältiges Potenzial kann jedoch nur voll ausgeschöpft werden, wenn unterschiedliche Disziplinen eng zusammenarbeiten, Expertisen gebündelt und Synergien genutzt werden. Die Stärkung wissenschaftlicher Kooperationen, unterstützt durch effektive Kommunikationsprozesse und -strukturen, ist daher wesentlich für die erfolgreiche Entwicklung des DTKK und zählt zu den wichtigsten Aufgaben der zentralen Koordinierungsstelle am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg.

Interdisziplinäre Vernetzung

Ein wichtiges Instrument zur Förderung der standortübergreifenden Zusammenarbeit ist das sogenannte Joint-Funding-Programm, mit dem DTKK-weite Forschungsvorhaben und klinische Prüfungen gefördert werden, die sich im Rahmen eines kompetitiven Auswahlverfahrens durchsetzen. Im Jahr 2019 konnten so vier neue klinische Studien, drei studienbegleitende Forschungsprojekte und eine weitere translationale Forschungsinitiative angestoßen werden.

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung hat gemeinsam mit dem Bundesministerium für Gesundheit, dem DKFZ/

NCT/DTKK und vielen weiteren Partnern die Nationale Dekade gegen Krebs verkündet. Vertreterinnen und Vertreter aus Politik, Krebsforschung, Forschungsförderung, Gesundheitswesen, Wirtschaft und Gesellschaft werden mit dem Ziel zusammenarbeiten, alle Kräfte in Deutschland zu mobilisieren und Krebs gezielt und erfolgreich zu bekämpfen. Der DTKK-Sprecher Prof. Dr. Michael Baumann ist Ko-Vorsitzender des Strategiekreises der Nationalen Dekade gegen Krebs.

Der erste Deutsche Krebsforschungskongress (DKFK), der als Auftakt der Nationalen Dekade gegen Krebs im Februar 2019 in Heidelberg stattfand, diente dem deutschlandweiten Austausch von Krebsforschern auch über das DTKK hinaus. Der DKFK wurde von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), der Deutschen Krebshilfe (DKH), dem Netzwerk Onkologischer Spitzenzentren (CCC-Netzwerk), den Nationalen Centren für Tumorerkrankungen, dem DTKK und dem DKFZ gemeinsam ausgerichtet. An Themen wurden insbesondere Prävention und Früherkennung, Tumorimmunologie und Immuntherapie, Personalisierte Onkologie, Bildgebung und bildgestützte Therapie sowie neue Zielstrukturen für die Tumorthherapie behandelt. Auch wurden sechs interaktive Workshops veranstaltet, die sich insbesondere an Nachwuchswissenschaftler richteten. Zum DKFK konnten Anja Karliczek, Bundesministerin für Bildung und Forschung, sowie Theresia Bauer, Ministerin für Wissenschaft, Forschung

und Kunst Baden-Württemberg begrüßt werden. Die Bundesministerin suchte das Gespräch mit zehn Nachwuchswissenschaftlern, darunter vier aus dem DKTK.

Für den Informationsaustausch zwischen Wissenschaftlern unterschiedlicher Standorte, zur Förderung der Kohärenz der Forschungsprogramme und der Ausschöpfung von Synergien wurde ein datenbankbasiertes, online betriebenes Monitoring-System (DMI) weiterentwickelt. Die wissenschaftliche und strategische Entwicklung im DKTK wird damit systematisch und transparent erfasst.

Zusammenarbeit und Ausbau der DKTK-Forschungsstrukturen mit externen Partnern

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

Darüber hinaus ist das föderierte Datenhaltungskonzept der CCP-IT auch in das nationale Netzwerk Genomische Medizin (nNGM) Lungenkrebs eingebunden. Das DKTK leistet weitere wichtige Beiträge zur Medizin-Informatik-Initiative (MII) des BMBF, was als gemeinsame DZG-Aktivität im Rahmen des NFDI4MED-Antrags in die Ausschreibung der DFG für eine nationale Forschungsdateninfrastruktur zur Erfassung klinischer Forschungsdaten eingemündet ist und von der Lagerung, Identifikation, Auswahl, Integration bis hin zur Analyse klinischer Daten reicht. Schließlich spielte die CCP-IT des DKTK eine tragende Rolle beim Aufbau eines IT-Entwicklungszentrums in der vom BMBF geförderten German Biobank Alliance (GBA).

Zusammenarbeit mit Pharmaindustrie

Die DKFZ-Bayer-Allianz fördert 2019 erstmals ein gemeinsames Projekt an einem DKTK-Partnerstandort. Dabei geht es um die Validierung neuer möglicher Angriffsziele (sogenannte „Targets“) bei Hirntumoren. Prof. Dr. Björn Scheffler, Leiter der DKFZ-Abteilung für Translationale Neuroonkologie am West-

deutschen Tumorzentrum, und sein Kollege Prof. Dr. Martin Glas, Facharzt für Neurologie und Hirntumorspezialist am Universitätsklinikum Essen, fanden heraus, dass die molekularen Profile von routinemäßig entferntem Tumorgewebe zu denen von im Gehirn verbleibenden Residualzellen ganz spezifische Unterschiede aufweisen. Sie entdeckten vielversprechende neue Target-Kandidaten, mit denen diese residualen Tumorzellen gezielt bekämpft und damit ein Rezidiv nach einer Operation verhindert werden könnte. Diese Target-Kandidaten werden in Zusammenarbeit mit Bayer gezielt auf eine Eignung als neues Angriffsziel für eine Medikamentenentwicklung validiert.

Internationale Kooperationen und Austausch

Das DKTK wurde in einem Themenband der European Academy of Cancer Sciences (EACS), Cancer Core Europe und Cancer Prevention Europe über Empfehlungen und mögliche Ziele zur Entwicklung einer europäischen Krebsstrategie als erfolgreiches nationales Modell der Krebsforschung vorgestellt. In der Spezialausgabe des Fachjournals „Molecular Oncology“ plädieren die Wissenschaftler für eine umfassende flächendeckende Krebsstrategie, um Forschungsergebnisse zukünftig effektiver in die europäische Gesundheitsversorgung überführen zu können. Die europäische Krebsforschung müsse sich zu einer gemeinsamen „Translationsplattform“ zusammenschließen, um beispielsweise gemeinsame klinische Studien umzusetzen, die Auswertung von Daten in verschiedenen Ländern zu harmonisieren und effektive Vorsorgekonzepte zu entwickeln. Wie die Kompetenzen führender Krebszentren auf nationaler Ebene gebündelt werden können, zeigt das Modell des Deutschen Konsortiums für translationale Krebsforschung, das in der Veröffentlichung vorgestellt wird.

[Sonderausgabe Molecular Oncology: Boosting the Social Impact of Innovative Cancer Research. REVIEW ARTICLE: Joos et al., German Cancer Consortium (DKTK) – A national consortium for translational cancer research. Molecular Oncology 13 (2019) 535–542]

Auch im Jahr 2019 trugen DKTK-Wissenschaftler zu den Programmen der größten internationalen Krebsforschungsgesellschaft bei, wie u. a. ASCO, AACR und ASH.

Darüber hinaus findet jedes Jahr unter der Schirmherrschaft von Cancer Core Europe die Summer School in Translational Cancer Research in Portugal statt, an der zahlreiche DKTK-Nachwuchswissenschaftler teilnehmen und hochrangige DKTK-Forscher als Vortragende eingeladen werden.

Zusammenarbeit mit Zulassungsbehörden

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI), Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, unterstützt Forscher und Kliniker des DKTK mit regulatorischer Expertise bei der Überführung von Forschungsergebnissen in die klinische Prüfung am Menschen. In einem Workshop im November 2019 am DKFZ vermittelten Experten der beiden Bundesoberbehörden PEI und Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), was Wissenschaftler und Ärzte bei der Genehmigung klinischer Prüfungen und für die Zulassung von Arzneimitteln und Medizinprodukten beachten müssen. Auch gingen sie auf konkrete Fragen der über 100 Teilnehmer ein, die aus Heidelberg und den DKTK-Partnerstandorten kamen.

Im Rahmen ihrer Partnerschaft haben das PEI und DKTK auch spezielle Beratungsformate etabliert, um die Initiierung klinischer Studien im akademischen Umfeld zu fördern. Im Jahr 2019 wurden forschende Ärzte und Wissenschaftler im DKTK, die eine klinische Studie planen, durch kostenfreie Kick-off-Meetings zur Beantwortung allgemeiner Fragen und durch wissenschaftliche Beratungsgespräche zu produktspezifischen Fragestellungen unterstützt.

Zusammenarbeit mit den anderen Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG)

Das DKTK zählt zu den derzeit sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung, die mit dem Ziel gegründet wurden, durch Bündelung von Kompetenzen entscheidende Fortschritte bei den wichtigsten Volkskrankheiten auf den Gebieten Prävention, Diagnostik, Therapie und Versorgung zu erlangen. So unterschiedlich diese Volkskrankheiten auf den ersten Blick sind, gibt es bei ihrer Entstehung häufig Querverbindungen, die für die Entwicklung von Therapieansätzen und Untersuchungsmethoden relevant sind. Um diese Synergiepotenziale weiter zu heben, haben die DZG nach ihrer erfolgreichen Aufbauarbeit, die zu einer starken Dynamik und Nachhaltigkeit im Auf- und Ausbauprozess der translationalen klinischen Forschung führte, ihre Zusammenarbeit seit 2018 nochmals verstärkt. Im Rahmen des DZG-Diskussionsforums finden vier Sitzungen der DZG-Sprecher und Geschäftsführer im Jahr statt, um Querschnittsthemen zu identifizieren, ein Forum für übergreifende Forschungsstrategien und translationale Infrastrukturen / Plattformen zu schaffen und sich gegenseitig zu aktuellen Entwicklungen auszutauschen.

DZG-übergreifend haben sich in den vergangenen Jahren Arbeitsgruppen zu verschiedenen gemeinsamen Schwerpunkt-

themen mit Experten aller DZG gebildet. Unter anderem werden in diesem Rahmen Themen wie Public Health / Volksgesundheit, Akteursfunktion gegenüber regulatorischen Behörden, Medizinalchemie, Öffentlichkeitsarbeit und Digitalisierung, Künstliche Intelligenz (AI) und IT behandelt und auf Möglichkeiten hin überprüft, die durch ein gemeinsames Vorgehen aller DZG zu einem Mehrwert führen. Dies resultierte u. a. in der Durchführung eines ersten gemeinsamen DZG-IT-AI-Workshops und in Folge der Erstellung eines Antrags im Rahmen der NFDI-Initiative der DFG (zusammen mit der Medizinalinitiative, MII). Darüber hinaus wurde im September 2019 mit dem Paul-Ehrlich-Institut und weiteren Behörden sowie Vertretern aller DZG ein erstes „Kick-Off“-Meeting zum Thema „Regulatorische Aspekte klinischer Studien“ veranstaltet mit dem Ziel, Hürden in diesem Bereich so weit wie möglich abzubauen. Insbesondere soll es im Rahmen dieser Interaktionsplattform zukünftig darum gehen, die Verfahren zur Antragstellung und Durchführung klinischer Studien zu optimieren, einen Leitfaden zu Biomarkerbasierten klinischen Studien zu erstellen und sich mit den besonderen Rahmenbedingungen klinischer Studien pädiatrischer Tumoren zu befassen. Schließlich wurde die DZG-übergreifende Öffentlichkeitsarbeit durch die Veröffentlichung der beiden Auflagen des gemeinsamen DZG-Magazins „Synergie“ intensiviert.

Aus der Zusammenarbeit bei der Nachwuchsförderung entstammte als gemeinsame Veranstaltung eine „Nature Masterclass on Scientific Writing and Publishing“ für 30 DZG-Nachwuchsforscher in Berlin. Ein weiterer gemeinsamer Workshop im Bereich Wissenschaftskommunikation, der im Frühjahr 2020 stattfinden soll, wurde konzipiert.

Zu den gemeinsam durchgeführten Veranstaltungen im Jahr 2019 zählte die GAIN (German Academic International Network)-Jahrestagung in San Francisco, USA, für in den USA arbeitende deutsche Wissenschaftler, die nach Deutschland zurückkehren möchten und sich über Forschungsmöglichkeiten an hiesigen Forschungszentren informieren können. Darüber hinaus fanden mehrere gemeinsame Workshops mit Teilnehmern verschiedener DZG statt, so zum Beispiel zum Thema Prävention oder der Akteursfunktion im regulatorischen Bereich. Auf der 125. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) in Wiesbaden umfasste eines der sechs Hauptthemen des Kongresses die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung. Die DZG beteiligten sich mit einem gemeinsamen Informationsstand.

Das DKTK in der Öffentlichkeit

Krebs ist in unserer Gesellschaft die zweithäufigste Todesursache und die am meisten gefürchtete Krankheit. Doch was sind die Ursachen von Krebs? Kann man Krebs vermeiden? Und an welchen neuen Ansätzen zur Früherkennung und Behandlung von Krebs arbeiten Forscher? Die Öffentlichkeitsarbeit des DKTK

informiert über die neuesten Erkenntnisse aus der Spitzenforschung der DKTK-Partner, um zuverlässige und laienverständliche Informationen zu diesen Themen bereitzustellen und einer breiten Öffentlichkeit die Bedeutung und Herausforderungen klinischer Krebsforschung nahezubringen.

Kommunikation für die Öffentlichkeit:

Über die Webseite, Soziale Medien, durch Pressemeldungen und den DKTK-Newsletter informiert die Pressestelle des DKTK regelmäßig über aktuelle Forschungsprojekte, klinische Studien, wissenschaftliche Veröffentlichungen und Veranstaltungen des DKTK. DKTK-Wissenschaftler und -Ärzte sind zudem gefragte Experten für Medien, in Diskussionsrunden und auf Pressekonferenzen. Im Jahr 2019 wurde die Forschung des DKTK in mehr als 700 Medienbeiträgen aufgegriffen, darunter auch große Publikumsmedien wie Focus, Der Stern und Die Welt.



v.l.n.r.: Bundesgesundheitsminister Jens Spahn, Anja Karliczek, Ministerin für Bildung und Forschung, und Michael Baumann, DKTK-Sprecher und Vorstandsvorsitzender des DKFZ, bei der Pressekonferenz zur „Dekade gegen Krebs“. (© Grönefeld / DKFZ)

Translation spielerisch vermitteln

Wie komplex der Weg vom Labor zum Patienten ist, wird deutlich, wenn man die Wege selbst nachbauen muss. Bei der langen Nacht der Forschung 2019 im DKFZ kam erstmals die „Translationsmurmelpfad“ des DKTK zum Einsatz. Sie soll Kindern und Familien spielerisch vermitteln, welche Stationen, Zulassungsprozesse und Hürden Entdeckungen aus dem Labor nehmen müssen, damit daraus Therapien für Krebspatienten werden können.



Erfolgreich vom Labor zum Patienten gemurmelt. Erster Einsatz der DKTK-Translationsmurmelpfad bei der „langen Nacht der Forschung“ 2019. (© Moosmann / DKTK)

Nachrichten und Dialog in Sozialen Medien

Im DKTK-Twitterkanal stellt die Pressestelle aktuelle Nachrichten und Infos zu DKTK-relevanten Themen bereit und twittert live aus Veranstaltungen. Für die Wissenschaftler der DKTK-Standorte sind Soziale Medien zudem eine Möglichkeit, aktuelle Infos einzuholen und durch Kommentare in den direkten Dialog mit der Wissenschaftsgemeinschaft zu treten. Durch kurze Videos werden Expertenmeinungen und Statements zu aktuellen Entwicklungen und neuen Ansätzen der Krebsforschung geteilt. Beispielsweise zum Thema „Dekade gegen Krebs“, die im Jahr 2019 vom Bundesministerium für Bildung und Forschung ausgerufen wurde.



Dekade gegen Krebs: Was wünschen sich junge Wissenschaftler und Ärzte? Während des Krebsforschungskongresses am DKFZ diskutierten zehn Nachwuchswissenschaftler und Ärzte des DKTK und DKFZ mit Bundesforschungsministerin Anja Karliczek über die Ziele und Herausforderungen der Dekade gegen Krebs. (© Moosmann / DKTK)



Infomaterialien für die Öffentlichkeit

Durch Broschüren und Flyer informiert die Pressestelle auf Kongressen und Outreach-Veranstaltungen über die Forschung des DKTK. Im Jahr 2019 brachte das DKTK seinen Jahresbericht erstmals für die interessierte Öffentlichkeit im Broschürenformat heraus.

DZG-übergreifende Öffentlichkeitsarbeit

Die moderne medizinische Forschung anschaulich zu vermitteln und neue Ergebnisse einzuordnen – mit diesem Ziel brachten die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) ihr erstes gemeinsames Magazin heraus. In „SYNERGIE“ zeigen sie, wie fächerübergreifende und vernetzte Forschung den Menschen zu mehr Gesundheit verhelfen kann.



DZG-Forschung auf dem Internistenkongress in Wiesbaden. (© Moosmann / DKTK)

Beim Internistenkongress DGIM in Wiesbaden war das Thema Volkskrankheiten und die Forschung der DZG ein Schwerpunkt. Am gemeinsamen Stand und in wissenschaftlichen Symposien stellen Wissenschaftler des DKTK und der anderen DZGs ihre aktuellen Forschungsergebnisse vor.

Patientenbeirat Krebsforschung

Mit Etablierung des Patientenbeirats Krebsforschung wollen das DKFZ, DKTK und Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) die Sicht des Patienten noch stärker in Forschungsvorhaben einbeziehen und das Verständnis für moderne Krebsforschung in der Öffentlichkeit fördern. Das Gremium besteht aus 12 ausgewiesenen Persönlichkeiten, die selbst von Krebserkrankungen betroffen sind. 2019 fanden zwei Sitzungen des Gremiums statt:

- Am 22.05.2019 wurden die Mitglieder im Rahmen einer „Patient Academy“ zum Thema Immunologie und Immuntherapie geschult. Zudem befassten sie sich intensiv mit Tierversuchen in der Krebsforschung und erarbeiteten eine Stellungnahme zum Thema.
- Am 09.10.2019 lautete der Themenschwerpunkt Krebsprävention, in der „Patient Academy“ wurden molekulare Grundlagen der Krebsentstehung vermittelt.

Fachpublikum – national und international

Im vergangenen Jahr haben Forscher des DKTK ihre Ergebnisse auf zahlreichen nationalen und internationalen Fachtagungen und Konferenzen präsentiert. Auf der Jahrestagung des German Academic International Network (GAIN) in San Francisco stellte das DKTK gemeinsam mit den anderen DZG Karriereperspektiven für Wissenschaftler in der klinisch-orientierten Krebsforschung in Deutschland vor, um in den USA lebende Spitzenforscher zu gewinnen.



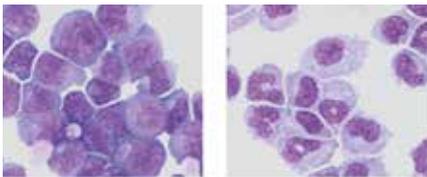
Auf der GAIN-Jahrestagung 2019 in San Francisco (Karina Förster und Josef Puchta) (© GAIN19@DKFZ)

DKTK-Höhepunkte des Jahres 2019

JANUAR

Psychiatrisches Medikament als neuartige Therapie gegen Blutkrebs

Eine neuartige Behandlung mit einem Antidepressivum könnte Leukämiepatienten mit Resistenzen eine neue Behandlungsmöglichkeit geben. DKTK-Wissenschaftler haben nun aufgedeckt, wie das Medikament Leukämiezellen wieder zu normalen Blutzellen werden lässt. Die Erkenntnisse, die in dem Fachmagazin *Leukemia* veröffentlicht wurden, fließen jetzt auch in eine klinische Studie zur Behandlung von Leukämiepatienten ein.



Ausreifung von Leukämiezellen aus Mäusen unter Behandlung mit Tranylcypromin. Nach vier Tagen Behandlung mit Tranylcypromin zeigen diese aggressiven Leukämiezellen von Mäusen (links) eine deutliche Ausreifung (rechts). (© T. Berg/Uniklinikum Frankfurt)

Startschuss der Nationalen Dekade gegen Krebs

Krebserkrankungen möglichst verhindern, Heilungschancen durch neue Therapien verbessern, Lebenszeit und -qualität von Betroffenen erhöhen – das sind die Ziele der „Nationalen Dekade gegen den Krebs“. Im Januar fiel der Startschuss für die Initiative unter Federführung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF). Die Dekade gegen Krebs wird eng von einem Strategiekreis begleitet. Ko-Vorsitzender ist Michael Baumann, Wissenschaftlicher Vorstand des DKFZ und Sprecher des DKTK.



Sie wollen die Krebsforschung, -prävention und -früherkennung stärken: Das sind die Mitglieder des Strategiekreises zur Dekade gegen den Krebs, die Ende November nach Berlin kamen. (v.l.n.r.) Wolfgang Knauf, Doris Pfeifer, Julia Carolin Stingl, Sabine Weiss, Thomas Rachel, Christa Maar, Anja Karliczek, Michael Baumann, Heyo K. Kroemer, Michael Hallek und Gerd Nettekoven. (© Hans-Joachim Rickel/BMBF)

FEBRUAR

Gemeinsam gegen Volkskrankheiten: Joint Dresden DZG Symposium

Krebs, Diabetes, Demenz: So unterschiedlich diese Erkrankungen auf den ersten Blick sind, bei ihrer Entstehung gibt es häufig Querverbindungen, die für Entwicklung von Therapieansätzen und Untersuchungsmethoden relevant sind. Solche Querschnittsthemen zu identifizieren und ein Forum für übergreifende Forschungsstrategien zu schaffen, war das Ziel des ersten gemeinsamen Tags der in Dresden angesiedelten Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG).

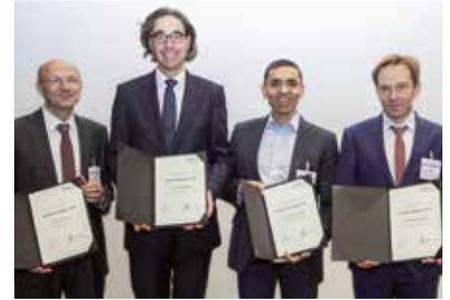


v.l.n.r.: Prof. Dr. Mechthild Krause (DKTK), Prof. Dr. Michele Solimena (PLID), Prof. Dr. Gerd Kempermann (DZNE), Dr. Annerose Beck (SMWK) und Dr. Astrid Glaser (DZD) (© Paul Langerhans Institut Dresden)

Viermal Deutscher Krebspreis für DKTK-Wissenschaftler

Der Deutsche Krebspreis, gestiftet von der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Krebsstiftung, zählt zu den

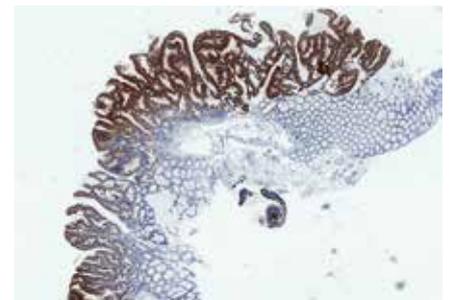
höchsten Auszeichnungen in der deutschen Krebsmedizin. Im Jahr 2019 wurden die vier DKTK-Wissenschaftler Dieter Saur, Michael Platten, Ugur Sahin und Roland Rad für ihre wegweisenden Arbeiten in der Onkologie geehrt.



Preisträger von links: Dieter Saur, Michael Platten, Ugur Sahin, Roland Rad (© EMBL Photolab)

Darmkrebs: Unterschiedliche Wnt-Signalwege bringen Darmzellen auf die falsche Bahn

Signalmoleküle der Wnt-Familie gehören zu den wichtigsten Botenstoffen, damit sich unsere stark beanspruchte Darmschleimhaut fortwährend erneuern kann. Gleichzeitig ist ein „Zuviel“ an Wnt ein häufiger Auslöser für Darmkrebs. Wnt gilt deshalb als wichtiger Biomarker und therapeutischer Angriffspunkt. Welche zelluläre Antwort durch Wnt ausgelöst wird, kann dabei einen günstigen oder schlechten Krankheitsverlauf bei Darmkrebspatienten anzeigen. Das zeigten Wissenschaftler des Deutschen Krebskonsortiums (DKTK) in ihrer aktuellen Studie.



Das Bild zeigt einen entarteten menschlichen Darmpolypen mit immunohistochemischer Anfärbung des Biomarkers DIA2 zur Erkennung früher Darmkrebsstadien (Adenoma) und das angrenzende gesunde Gewebe. (© Dr. Henner Farin/GSH)

MÄRZ

Die Evolution von Hirntumoren

Nur drei verschiedene Erbgutveränderungen treiben die frühe Entwicklung bösartiger Glioblastome an, fanden Wissenschaftler des DKTK in einer aktuellen Untersuchung heraus. Bei allen untersuchten Tumoren lag mindestens einer dieser drei Krebstreiber vor. Doch erst eine Aktivierung des Enzyms Telomerase sorgt schließlich für das rasante Größenwachstum. Bis zu sieben Jahre entwickeln sich die Glioblastome, bevor sie sich durch Symptome bemerkbar machen und diagnostiziert werden. Doch im Gegensatz zu ihrer frühen Entwicklung teilen Glioblastome, die nach der Therapie zurückkehren, so gut wie keine übereinstimmenden Erbgutveränderungen.

APRIL

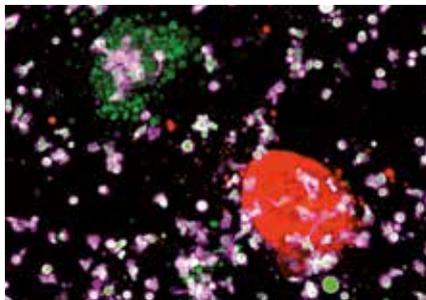
Zielgerichteter Therapieansatz für seltene Knochenkrebsart

Chordome sind seltene Knochentumoren, die nur schlecht behandelt werden können. Wissenschaftler im DKTK konnten mittels einer Genanalyse ein besonderes genetisches Merkmal von Chordomen im fortgeschrittenen Stadium aufdecken. Ihre veröffentlichten Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine Gruppe von Arzneimitteln, die bereits bei der Behandlung anderer Krebsarten zugelassen ist, auch gegen Chordome wirksam sein könnte.

Mit Killerzellen gegen Darmkrebs

Gentechnisch veränderte Abwehrzellen können Darmkrebszellen erfolgreich zerstören. Das zeigen Wissenschaftler des DKTK erstmals in Mini-Tumoren aus dem Labor. Dabei setzen sie auf einen neuen Ansatz in der Krebsimmuntherapie, gentechnisierte natürliche Killerzellen. Mit den patientenspezifischen Tumorkulturen können Wissenschaftler jetzt im La-

bor prüfen, wie gut diese bei einzelnen Patienten anschlagen.



Angriff der Killerzellen: CAR-NK-Zellen (violett), die gegen ein krebspezifisches Oberflächenprotein gerichtet sind, zerstören nur Darmkrebs-Organoid (grün) und verschonen Organoid aus gesunden Darmzellen (rot). (© Dr. Henner Farin / Georg-Speyer-Haus Frankfurt)

MAI

Burda Award 2019 geht an DKTK-Wissenschaftler Florian Greten

Die Felix Burda Stiftung zeichnet zum 17. Mal herausragendes persönliches Engagement und zukunftsweisende wissenschaftliche Arbeiten für die Darmkrebsprävention aus. 41 Projekte hatten sich beworben, zwei wurden prämiert, darunter die Studie von DKTK-Wissenschaftler Florian Greten, Direktor des Georg-Speyer-Hauses in Frankfurt, und Paul Ziegler vom Universitätsklinikum Frankfurt.



(© Georg-Speyer-Haus)

JUNI

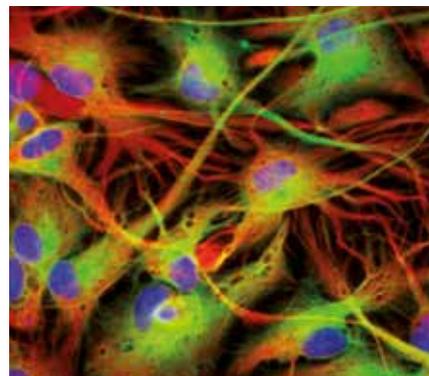
Patienten für eine Immuntherapie mit künstlicher Intelligenz frühzeitig identifizieren

Veränderungen im Erbgut, wie die Abfolge von Mikrosatelliten-DNA, sind ein wichtiger Hinweis darauf, ob bei einem Patienten mit Magen- oder Darmkrebs eine Immuntherapie erfolgreich sein könnte. Wissenschaftler im DKTK, haben

einen lernfähigen Algorithmus entwickelt, der eine solche Mikrosatelliteninstabilität direkt aus den Bildern von Gewebeproben vorhersagen kann. Damit könnten Patienten, die von einer Immuntherapie profitieren, eventuell früher identifiziert werden.

DKFZ-Bayer-Allianz fördert DKTK-Initiative für neue Wirkstoffkandidaten bei Hirntumoren

Zellen aus dem Tumorrand, die nach der operativen Entfernung eines Glioblastoms im Gehirn verbleiben, sind häufig für Rückfälle bei Patienten verantwortlich. Ihre Eigenschaften sind bislang jedoch kaum erforscht. Am DKTK-Standort Essen / Düsseldorf entsteht eine neue Forschungsplattform, um die Restzellen von Tumoren als effektive Angriffsziele für neue Therapeutika zu nutzen.



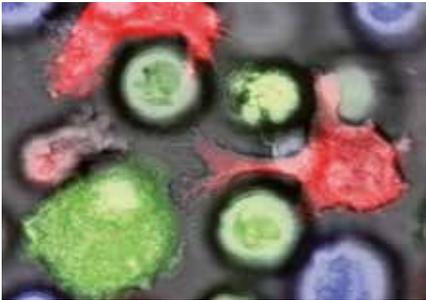
Kaum durch chirurgische Eingriffe zu entfernen: Glioblastomzellen (blau / grün / rot), die sich netzartig durch das Gehirn eines Krebspatienten ziehen. (© Prof. Dr. Björn Scheffler / Universität Duisburg Essen)

JULI

Neues Behandlungskonzept gegen Leukämie ermöglichen

Leukämie-Stammzellen schützen sich vor der Immunabwehr, indem sie ein Zielmolekül der Killerzellen von ihrer Oberfläche verschwinden lassen. Doch dieser Schutzmechanismus lässt sich mit Medikamenten überwinden. Welche neuen Therapieansätze sich daraus möglicher-

weise ableiten lassen, beschreiben DKTK-Wissenschaftler aus Tübingen und Heidelberg in der Fachzeitschrift «Nature».



Natürliche Killerzellen (rot) greifen Leukämiezellen (grün) an. Leukämie-Stammzellen (blau) dagegen unterdrücken das Erkennungsmerkmal NKG2DL auf ihrer Oberfläche und entgehen dem Immunangriff. (© Schürch und Lengerke / Universität und Universitätsspital Basel)

AUGUST

Neuer Marker für die Behandlung von Leukämiepatienten gefunden.

Patienten, die an einer akuten myeloischen Leukämie (AML) – einer bestimmten Form des Blutkrebses – leiden, werden mithilfe der Chemotherapie behandelt. Häufig werden für ältere Patienten die Wirkstoffe Decitabin und Azacitidin – sogenannte DNA-Methyltransferase-Inhibitoren – verwendet, weil die Betroffenen keine intensive Chemotherapie vertragen. Doch nur ein Teil der AML-Patienten spricht auf diese Behandlung an. Bei einigen wird der Wirkstoff Decitabin deaktiviert, wie DKTK-Wissenschaftler zeigen konnten.

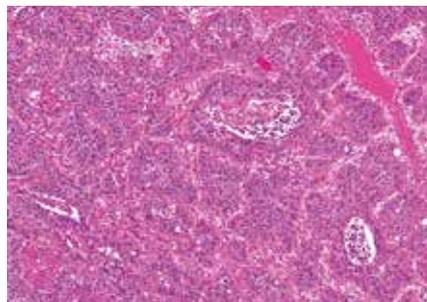


(© iStockphoto.com / everythingpossible)

SEPTEMBER

Maschinelles Lernen verbessert die Diagnostik bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren

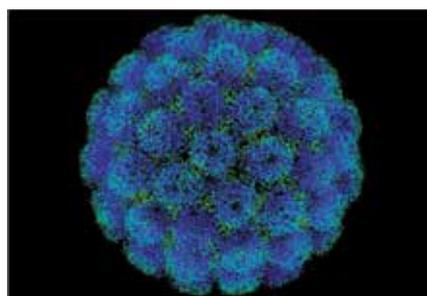
Forschern der Charité – Universitätsmedizin Berlin und des DKTK ist es gelungen, ein Problem der Diagnostik bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren zu lösen. Zusammen mit Kollegen entwickelten sie mithilfe von künstlicher Intelligenz ein neues Verfahren, das anhand chemischer Veränderungen der DNA die Herkunft von entartetem Gewebe ermittelt. An der Charité wird die Einführung des Verfahrens in die klinische Routine derzeit erprobt.



Histologisches Schnittpräparat eines primären Lungenkarzinoms. (© P. Jurmeister / Charité)

Hautkrebs – Entsteht das Merkelzellkarzinom aus neuronalen Vorläuferzellen?

Das Merkelzellkarzinom ist ein seltener, aber sehr aggressiver Hautkrebs. Die Bildung dieses Hauttumors geht häufig mit einer Infektion durch das Merkelzell-Polyomavirus einher. Ein Forscherteam mit Wissenschaftlern des DKTK und Kollegen hat nun gezeigt, dass Merkelzellkarzinome möglicherweise nicht aus typischen Hautzellen entstehen, sondern aus einer bestimmten Art von Nervenzellen.



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

OKTOBER

Nachwuchstalente für die Krebsforschung – Cancer Core Europe Summer School 2019

Bei der Summer School für Translationale Krebsforschung in Albufeira, Portugal, kamen junge Ärzte und Nachwuchswissenschaftler zusammen, um sich zu aktuellen Themen der Krebsmedizin auszutauschen und weiterzubilden. Mit der jährlichen Veranstaltung will die Vereinigung führender europäischer Krebszentren, Cancer Core Europe (CCE), den internationalen Dialog von Nachwuchstalente an der Schnittstelle zwischen Grundlagenforschung und Klinik fördern. Die CCE Summer School wird in enger Kooperation mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), dem Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) und dem DKTK organisiert.



(© Cancer Core Europe / Summer School 2019 poster)

Bispezifischer Antikörper gegen Prostatakrebs wird erprobt

Das Prostatakarzinom ist bei Männern die häufigste Krebserkrankung. Wenn der Tumor metastasiert, ist das Prostatakarzinom bisher nicht heilbar. Im November startete im DKTK eine klinische Phase-I-Studie, die einen bispezifischen Antikörper testet, mit dem Ziel, diese Erkrankung effektiv zu behandeln und langfristig eine deutliche Verbesserung für die Patienten zu erreichen. Der bispezifische Antikörper wurde am DKTK-

Standort Tübingen entwickelt. Die Studie wird durch finanzielle Unterstützung des Helmholtz-Validierungsfonds und durch das DKTK ermöglicht.



Sterile Abfüllung und Qualitätskontrolle im Labor.
(© Britt Moulien / Universitätsklinikum Tübingen)

NOVEMBER

Die richtige Planung klinischer Studien

Klinische Studien sind notwendig und gesetzlich vorgeschrieben, um die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels zu belegen, bevor neue Krebsmedikamente oder -Therapieverfahren eine Marktzulassung erhalten. Doch was müssen Wissenschaftler und Ärzte beachten, damit sie erfolgversprechende Ansätze aus dem Labor überhaupt in einer klinischen Studie prüfen dürfen?



(© Jutta Jung / DKFZ)

Beim Workshop des Paul-Ehrlich-Institutes (PEI) und des DKTK am 4. November 2019 informierten Experten der Bundesoberbehörden, Paul-Ehrlich-Institut und Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über die Dos and Don'ts bei der Genehmigung klinischer Prüfungen und die Zulassung von Arzneimitteln und Medizinprodukten.

DKTK-Hautkrebsforscher führend in Zitations-Ranking

Der DKTK-Partnerstandort Essen ist ein nationaler Hotspot der Hautforschung. Dies macht ein Zitationsvergleich deutlich, den das „Laborjournal“ in seiner November-Ausgabe veröffentlichte. Das Ranking führt der Arzt und Wissenschaftler Dirk Schadendorf, Direktor der Hautklinik und des Westdeutschen Tumorzentrums (WTZ) am Uniklinikum Essen und Koordinator des DKTK-Forschungsprogramms Krebsimmuntherapie.

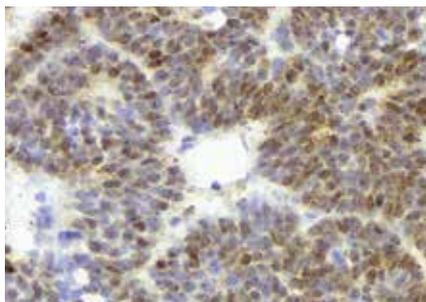


(© Adobe Stock / thodonal)

DEZEMBER

Die Entwicklung aggressiver embryonaler Hirntumoren besser verstehen

Wissenschaftler des Hopp-Kindertumorzentrums Heidelberg (KiTZ) und des DKTK präsentieren die bisher umfangreichsten Analysen an einer Gruppe besonders aggressiv wachsender Hirntumoren bei Kindern in der Fachzeitschrift „Nature“. Sie helfen, die Entwicklung dieser Krebsart besser zu verstehen und geben Hinweise auf neue Therapieoptionen.



Nachweis von DNA-RNA-Strukturen („R-Loops“) in einer ETMR-Gewebeprobe. (© Sander Lambo / KiTZ)

Bewaffnete Antikörper für die Krebsimmuntherapie: Patent für neuartiges Antikörper-Design

DKFZ- und DKTK-Wissenschaftlern ist es erstmals gelungen, immunstimulierende Botenstoffe so an krebspezifische Antikörper zu koppeln, dass sie die Immunabwehr gegen den Krebs aktivieren, aber keine gefährlichen überschießenden Immunreaktionen verursachen. Das Forscherteam hat jetzt das europäische Patent für das Verfahren erhalten, um die modifizierten Botenstoffe im großen Maßstab zu produzieren und anschließend in klinischen Studien erproben zu können. Für die Herstellung von zwei Substanzen in klinischer Qualität wurde ein Lizenzvertrag und Kooperationsvertrag mit der südkoreanischen Biotechfirma ABL Bio abgeschlossen.



(© Prof. Dr. Gundram Jung / Uniklinikum Tübingen)

DKTK zeichnet exzellente Begleitforschung mit der Joint Funding UPGRADE-Förderung aus

Mit seinem Förderprogramm Joint Funding „UPGRADE“ zeichnet das DKTK die Begleitforschung zu klinischen Studien aus. In diesem Jahr wurden sieben Projekte ausgewählt, die jeweils bis zu 450 Tausend Euro erhalten.



Ausgewählte Auszeichnungen und Publikationen

Ausgewählte Preise und Auszeichnungen 2019

Preisträger	Preis / Auszeichnung
Dr. Sonja Adebahr , Freiburg	Hermann-Frommhold-Preis 2019 für ihre Arbeit im Bereich Strahlentherapie
PD Dr. Frederik Damm , Berlin	Leukemia Clinical Research Award 2019 der DGHO für seine Arbeiten zur klonalen Hämatopoese
Dr. Ann-Christin Eder , Freiburg	<ul style="list-style-type: none"> Gips-Schüle-Nachwuchspreis 2019 für ihre Dissertation, die Entwicklung eines Radiopharmakons Alavi-Mandell-Award 2019 für ihre Arbeit im Bereich molekulare Bildgebung, Krebstherapie
Prof. Dr. Florian Greten , Frankfurt	Burda-Award 2019 in der Kategorie „Medizin und Wissenschaft“
PD Dr. Simon Heidegger , München	<ul style="list-style-type: none"> Vincenz-Czerny-Preis 2019 für Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) für seine Arbeiten zum Ansprechen auf Checkpoint-Inhibitoren Melanoma Research Alliance: Bristol-Myers Squibb – MRA Young Investigator Award in Immunotherapy
Dr. Stefanie Jilg , München	GIST-Preis 2019 der Swiss Group for Clinical Cancer Research für ihre Arbeit auf dem Gebiet gastrointestinaler Stromatumoren
Prof. Dr. Sebastian Kobold , München	<ul style="list-style-type: none"> Johann-Georg-Zimmermann-Preis 2019 für seine Verdienste in der Krebsforschung/ Immuntherapien Clinical Science Award 2019 der Deutschen Gesellschaft für Immun- und Targeted Therapie (DGFIT) für seine Leistungen auf dem Gebiet Immuntherapie M4 Award 2019 für die Entwicklung einer T-Zelltherapie-Plattform
Prof. Dr. Daniela Krause , Frankfurt	Langener Wissenschaftspreis 2019 für ihre Forschungsarbeit zum Knochenmarksmilieu
Prof. Dr. Bernhard Küster , München	<ul style="list-style-type: none"> 2019 Life Science Award of the German Society for Mass Spectrometry ERC Advanced Grant
PD Dr. Lars Lindner , München	ESHO – Pyrexar Award 2019 für seinen Beitrag zur hyperthermischen Onkologie
Dr. Annett Linge , Dresden	Hanns-Langendorff-Preis 2019 für ihre Leistungen auf dem Gebiet der Individualisierten Strahlentherapie
Prof. Dr. Michael Platten , Heidelberg Prof. Dr. Roland Rad , München Prof. Dr. Dieter Saur , München Prof. Dr. Ugur Sahin , Mainz	Deutscher Krebspreis 2019 für klinische Forschung für experimentelle Forschung für experimentelle Forschung für translationale Forschung
Prof. Dr. Stefan Pfister , Heidelberg	<ul style="list-style-type: none"> Heidelberg Molecular Life Science Investigator Award ERC Consolidator Grant
Prof. Dr. Uwe Platzbecker , Dresden	Van Bekkum Award 2019 der European Society for Blood and Marrow Transplantation
Prof. Dr. Jürgen Ruland , München	ERC Advanced Grant
Prof. Dr. Markus Schwaiger , München	Heinz-Maier-Leibnitz-Medaille 2019 der TU München
Dr. Lisa Sevenich , Frankfurt	Forschungspreis 2019 der Beug Stiftung für Metastasierungsforschung
Prof. Dr. Robert Zeiser , Freiburg	Paul-Martini-Preis 2019 für seinen Beitrag zur Arzneimittelforschung

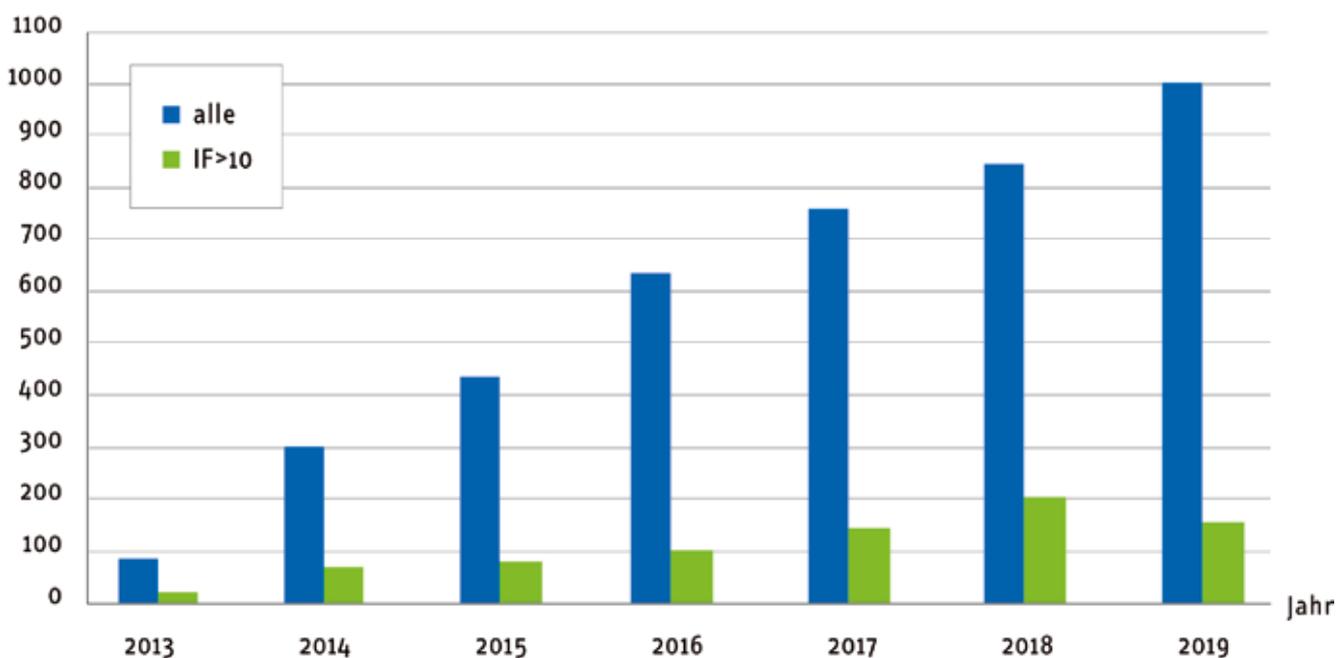
DKTK-Publikationen 2019

Im Jahr 2019 wurden 1.002 ISI- oder Scopus-referierte wissenschaftliche Publikationen mit DKTK-Affiliation veröffentlicht (Stand: 01.04.2020), davon 154 in besonders hochrangigen wissenschaftlichen Zeitschriften mit einem Impact-Faktor größer/gleich zehn (Impact-Faktor aus dem Jahr 2018). Weitere

36 Publikationen sind als vorläufige E-Publikation erschienen (Stand: 01.04.2020). Die vollständige Publikationsliste des DKTK für das Jahr 2019 ist im Internet als PDF-Datei unter folgender Adresse abrufbar:

www.dkfz.de/zbi/nolink/Publikationen-DKTK-2019.pdf

Anzahl Publikationen



DKTK-Forschungsergebnisse werden hochrangig und mit zunehmender Frequenz publiziert.

Grafische Darstellung der Anzahl wissenschaftlicher Publikationen von Forschern des DKTK unter Aufführung der DKTK-Affiliation seit 2013 (Quelle Web of Science, Scopus). Publikationen in besonders einflussreichen wissenschaftlichen Zeitschriften (gemessen am Impact-Faktor [IF]) sind gesondert aufgeführt. In 2013: 83 Veröffentlichungen, davon 20 mit IF>10; in 2014: 301 Veröffentlichungen, davon 68 mit IF>10; in 2015: 433 Veröffentlichungen, davon 80 mit IF>10; in 2016: 633 Veröffentlichungen, davon 99 mit IF>10; in 2017: 761 Veröffentlichungen, davon 143 mit IF>10; in 2018: 842 Veröffentlichungen, davon 204 mit IF>10; in 2019: 1.002 Veröffentlichungen, davon 154 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 (DKFZ) als Stiftungsträger. Das DKFZ bildet das Kernzentrum

des Konsortiums und betreibt mit den sieben universitären Partnerstandorten Berlin, Dresden, Essen/Düsseldorf, Frankfurt/Mainz, Freiburg, München und Tübingen gemeinsame Translationszentren.

DKTK-Stiftungsgremien

Lenkungsausschuss

Der Lenkungsausschuss ist das zentrale Steuerungsgremium der Stiftung und leitet die Geschäfte der Stiftung. Der Lenkungsausschuss setzt sich aus den beiden Vorständen des DKFZ, einem

Sprecher des NCT Heidelberg und den Sprechern der Translationszentren zusammen (siehe Abbildung, Stand: 01.01.2020).

■ Essen /Düsseldorf
 Prof. Dr. Martin Schuler
 Westdeutsches Tumorzentrum
 Hufelandstraße 55
 45147 Essen



■ Berlin
 Prof. Dr. Angelika Eggert
 Charité – Universitätsmedizin Berlin
 Augustenburger Platz 1
 13353 Berlin

■ Frankfurt /Mainz
 Prof. Dr. Hubert Serve
 Universitäres Centrum für
 Tumorerkrankungen (UCT)
 Theodor-Stern-Kai 7
 60590 Frankfurt

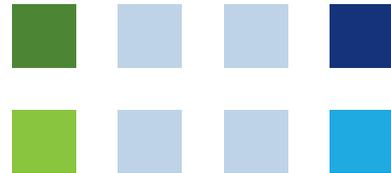


■ Heidelberg (Kernzentrum)
 Prof. Dr. Michael Baumann (Sprecher)
 Ursula Weyrich
 Prof. Dr. Wolfgang Wick
 Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
 Im Neuenheimer Feld 280
 69120 Heidelberg



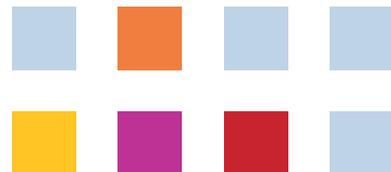
■ Dresden
 Prof. Dr. Mechthild Krause
 Technische Universität Dresden
 Fetscherstraße 74
 01307 Dresden

■ Freiburg
 Prof. Dr. Christoph Peters
 Tumorzentrum Freiburg - CCCF
 Hugstetter Straße 49
 79106 Freiburg



■ München
 Prof. Dr. Wilko Weichert
 Technische Universität München
 Trogerstraße 18
 81675 München

■ Tübingen
 Prof. Dr. Klaus Schulze-Osthoff
 Comprehensive Cancer Center
 Tübingen
 Hoppe-Seyler-Straße 4
 72076 Tübingen



Stiftungsrat

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

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

Wissenschaftlicher Beirat

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

- Prof. Dr. Anne-Lise Børresen-Dale, Norwegian Radium Hospital Oslo, Norwegen, stellv. Vorsitz
- Prof. Dr. Kevin Brindle, University of Cambridge, Großbritannien
- Prof. Dr. Carlos Caldas, University of Cambridge, Großbritannien
- Prof. Jolanda de Vries, Radboud University Nijmegen, Niederlande
- Prof. Dr. Dominique Figarella-Branger, Aix Marseille Universität, Frankreich
- Prof. Dr. Elaine Mardis, Nationwide Children's Hospital, Ohio, USA (ab 2020)
- Prof. Dr. Arie Hasman, AMC-UvA, Amsterdam, Niederlande (bis 2019)
- Prof. Dr. Walter Jonat, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Deutschland (bis 2019)
- Prof. Dr. Sir Alex Markham, University of Leeds, Großbritannien



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

- Dr. Myriam Mendila, Novartis, Basel, Switzerland (ab 2020)
- Prof. Dr. Gillies McKenna, University of Oxford, Großbritannien (bis 2019)
- Dr. John C. Reed, Sanofi, USA (bis 2019)
- Prof. Dr. Ulrik Ringborg, Karolinska Institute and University, Schweden, Vorsitz
- Prof. Dr. Licia Rivoltini, National Cancer Institute Milano, Italien

Der Frauenanteil im Wissenschaftlichen Beirat liegt bei 60 Prozent (Stand: 01.01.2020).

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.

DKTK-Standorte und assoziierte Partner

Übersicht Standorte

Berlin

- Charité – Universitätsmedizin Berlin

Dresden

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

Essen | Düsseldorf

- Universität Duisburg-Essen
- Universitätsmedizin Essen, Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ)
- Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
- Universitätsklinikum Düsseldorf

Frankfurt | Mainz

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

Freiburg

- Albert Ludwigs-Universität Freiburg
- Universitätsklinikum Freiburg

Heidelberg (Kernzentrum)

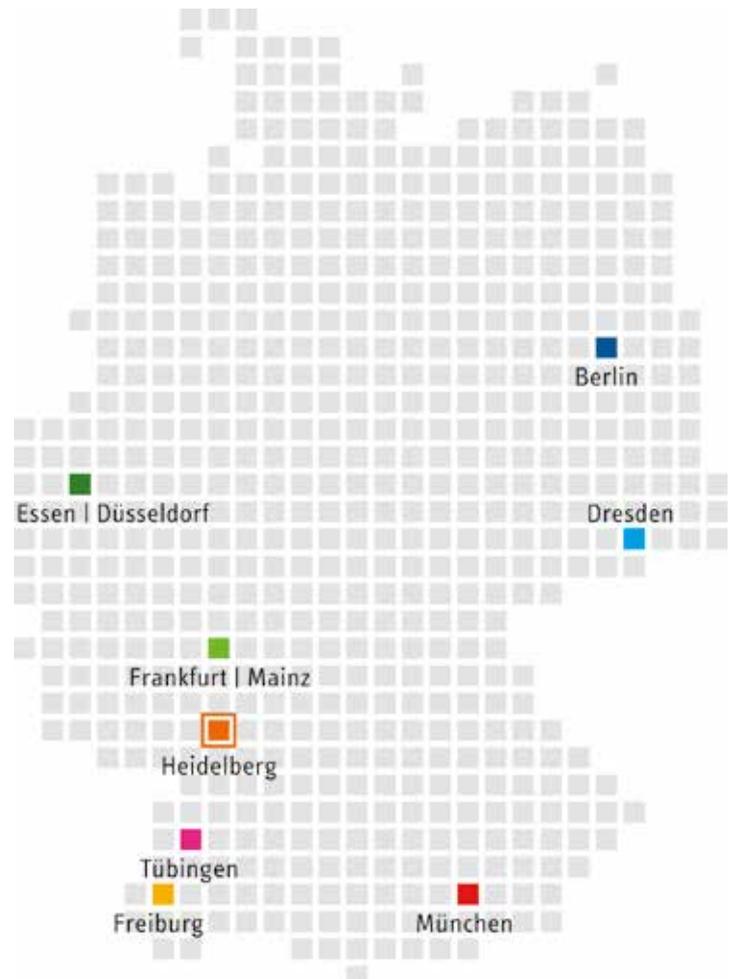
- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) mit dem Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg (NCT)
- Assoziierte Partner:
Abteilung für Translationale Genomik der Universität Köln und Paul-Ehrlich-Institut Langen

München

- Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU), ab März 2020: LMU Klinikum
- Klinikum der Universität München (KUM)
- Technische Universität München (TUM)
- Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München (MRI)

Tübingen

- Eberhard Karls Universität Tübingen
- Universitätsklinikum der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen



DKTK-Partnerstandort Berlin

Standortsprecher:

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

Stellvertretender Standortsprecher:

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

Partnereinrichtungen:

- Charité-Universitätsmedizin Berlin

Forschungsprofil

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

Die Forschung des Berliner DKTK-Standortes zeichnet sich vor allem durch die Entwicklung neuer Ansätze der Krebsimmuntherapie und die Erforschung der Tumorevolution aus. Eine große Anzahl patientenspezifischer Zellkultur- und Mausmodelle ermöglicht effiziente Substanztestungen mit hoher Vorhersagekraft für das Therapieansprechen individueller Erkrankungen. Präklinisch können so die besten Wirkstoff-Kandidaten für die Entwicklung neuer Krebsmedikamente oder Kombinationen von Medikamenten ausgewählt werden. Weitere Forschungsschwerpunkte im DKTK sind molekulare Signalwege, die an Entstehung und Fortschreiten von Krebserkrankungen beteiligt sind, und Untersuchungen zu den Wechselwirkungen zwischen Tumor und dessen unmittelbarer Umgebung. Eine wichtige Rolle nimmt auch die sogenannte tertiäre Krebsprävention ein, um Erkrankungsrückfälle möglichst schnell zu erkennen und zu behandeln. Technologisch stehen in Berlin neben der Weiterentwicklung von Flüssigbiopsien zur präzisen Diagnose und Überwachung von Krebserkrankungen vor allem molekulare Analysemethoden auf Einzelzellniveau sowie proteomische und metabolische Untersuchungen im Fokus.



Charité Campus Virchow-Klinikum (© Charité – Universitätsmedizin Berlin)



Krebsimmuntherapie (© Charité – Universitätsmedizin Berlin)

Entwicklungen im Jahr 2019

• Struktureller Ausbau

Im EU-Projekt „Precision Oncology & Personalized Therapy Prediction – POP“ (Förderung des DKTK-Standorts mit dem Europäischen Fonds für Regionale Entwicklung) konnte ein umfangreicher Pool an präklinischen Modellen für zahlreiche Tumorarten entwickelt werden.

Im Jahr 2019 wurde die Vernetzung der Berliner DKTK-Krebsforschung mit anderen Standort-Aktivitäten in den Bereichen Einzelzell-Multi-Omics, künstliche Intelligenz und Systembiologie vertieft (pan-europäische Initiative „Life Time“ und Berlin Institute of Medical Systems Biology „BIMSB“).

• Klinische Studien mit translationalem Forschungsprogramm

Das neue Verbundprojekt „ENABLE“ hat zum Ziel, die präklinische und klinische Evaluation neuer Strategien zur Hemmung des Schlüsselmoleküls „MYCN“ effizient miteinander zu verbinden und neuartige Therapieansätze für Kinder und Jugendliche mit hochaggressiven Krebserkrankungen zu identifizieren.

Im Fokus des Konsortiums „INTERCEPT H3“ (Prof. Platten, Heidelberg; Prof. Willimsky, Berlin) steht die Entwicklung gentechnischer Konstrukte für die personalisierte Krebsimpfung für Patienten mit Hirntumoren (Gliomen).

Beide Forschungsnetzwerke werden von der Deutschen Krebshilfe im Programm „Translationale Onkologie“ gefördert.

Weitere klinische Studien mit immuntherapeutischem Ansatz sowie eine kombinatorische Studie für Darmkrebspatienten wurden auf den Weg gebracht.

DKTK-Partnerstandort Dresden

Standortsprecher:

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

Stellvertretender Standortsprecher:

Prof. Dr. Esther Troost, Direktorin der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Professur für „Bildgestützte Hochpräzisions-Strahlentherapie“ an der Technischen Universität Dresden

Partnereinrichtungen:

- Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden
- Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf (HZDR)

Forschungsprofil

Innerhalb des Konsortiums steht der Partnerstandort Dresden für die Verbesserung der radioonkologischen Behandlung im Sinne einer personalisierten und technisch optimierten Krebsmedizin. Der Schwerpunkt liegt auf der Hochpräzisions-Strahlentherapie mit Fokus auf 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.

Entwicklungen im Jahr 2019

• Struktureller Ausbau

Dresden hat als erste Protonentherapie weltweit die Dual-Energy-CT-basierte Therapieplanung in die klinische Routine eingeführt. Durch die besonders präzise Bestrahlung wird das umliegende gesunde Gewebe geschont. Im Jahr 2019 wurden rund 270 Patienten mit Protonen bestrahlt, die Anlage arbeitet nun mit voller Kapazität. Nahezu alle Patienten werden zudem in klinische Studien, in denen neue Therapieansätze angewendet werden, eingeschlossen.



Protonentherapie mit In-Room-CT
(© Ketchum Pleon / Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden)



Untersuchung am Fluoreszenzmikroskop: Der Biomarker gammaH2AX zeigt DNA-Schäden in der Tumorprobe. (© André Wirsig)

Die in Dresden entwickelte RadPlanBio-Plattform (Radiation-DosePlan-Image / Biomarker-Outcome-Plattform) bündelt umfangreiche Informationen aus Bildgebung und Strahlentherapie für multizentrische klinische und präklinische Studien. 2019 wurde ein Open Source-Projekt mit akademischen, klinischen und Industrie-Partnern gestartet: Ziel ist es, das elektronische Datenerfassungssystem LibreClinica, welches die Grundlage für RadPlanBio darstellt, und dessen Inhalte auch anderen Standorten zu Forschungszwecken zur Verfügung zu stellen.

• Klinische Studien und Biomarkerentwicklung

In der Studie DELPHI, die auf Biomarkerforschung im DKTK aufsetzt, soll die Strahlendosis bei HPV-positiven Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren zugunsten geringerer Nebenwirkungen verringert werden, ohne ein mögliches Wiederwachstum des Tumors zu erhöhen. Die von Dresden geleitete Studie, mit Beteiligung aller DKTK-Standorte, ist 2019 angelaufen und die ersten Patienten wurden rekrutiert.

Das Oberflächenmolekül CD98h wurde als klinisch relevanter Biomarker für die Radiosensitivität von Kopf-Hals-Tumoren identifiziert. In einem Translationsprojekt wurde der Wirkmechanismus des Biomarkers beschrieben.

Zudem erfolgten detaillierte präklinische Untersuchungen von Tumorproben mit dem Biomarker gammaH2AX Foci. Mit dem Marker lassen sich Bestrahlungsschäden messen und somit die individuelle patientenspezifische Strahlenempfindlichkeit bestimmen. In einer Proof-of-Concept-Studie (Meneceur et al., Radiother Oncol. 2019) wurden klinische Parameter von Patienten-Biopsien einbezogen.

DKTK-Partnerstandort Essen / Düsseldorf

Standortsprecher:

Prof. Dr. Martin Schuler, Direktor Innere Klinik (Tumorforschung), Universitätsklinikum Essen

Stellvertretender Standortsprecher:

Prof. Dr. Dirk Schadendorf, Direktor Klinik für Dermatologie, Direktor Westdeutsches Tumorzentrum

Partnereinrichtungen:

- Universitätsmedizin Essen
Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ)
- Universität Duisburg-Essen
- Universitätsklinikum Düsseldorf
- Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Forschungsprofil

Die Stärke des DKTK-Standorts Essen/Düsseldorf liegt in der klinisch-translationalen Ausrichtung durch die Konzeption und Durchführung innovativer klinischer Studien. Das wird durch die thematische Fokussierung der DKTK-getriebenen, anwendungsbezogenen translationalen Forschung weiter geschärft. Der DKTK-Partnerstandort umfasst drei eng miteinander vernetzte, am Universitätsklinikum (UK) Essen, dem WTZ als strukturgebender Einrichtung und Onkologischem Spitzenzentrum der Deutschen Krebshilfe angesiedelte DKTK/DKFZ-Abteilungen:

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

Zudem ist am UK Düsseldorf die DKTK/DKFZ-Nachwuchsgruppe „Translationale Neuroonkogenomik“ (Dr. Marc Remke) angesiedelt. Gemeinsam widmen sie sich der Entwicklung innovativer, molekular zielgerichteter Therapiestrategien und der Etablierung innovativer Methoden zum Monitoring und der Prädiktion von Therapieansprechen wie multimodaler Bildgebung, Immunmonitoring und Liquid Biopsy.

Entwicklungen im Jahr 2019

• Struktureller Ausbau

Die neu etablierte Klinische Forschergruppe 337, PhenoTime, (Deutschen Forschungsgemeinschaft) sowie die multizentrischen Konsortien T-LOCK und PIPAC (Deutsche Krebshilfe)



WTZ Forschungsgebäude (© Prof. Dr. Björn Scheffler)



Kick-Off-Meeting Bayer Allianz (© Prof. Dr. Björn Scheffler)

untersuchen immunologische und epigenetische Therapie-strategien von Krebserkrankungen. Im 2018 gegründeten Cancer Research Center Cologne Essen (CCCE) wurde ein zukunftsweisendes Arbeitsprogramm gestartet mit Projekten zur Künstlichen Intelligenz für die Tumordatenanalyse. Im Jahr 2019 wurde das WTZ mit Aufnahme des Netzwerkpartners UK Münster zu einem durch das UK Essen koordinierten Netzwerk-Spitzenzentrum weiterentwickelt. Innerhalb der Landesinitiative Exzellenznetzwerk Krebsmedizin NRW arbeiten die beiden führenden universitären Krebszentren im Ruhrgebiet und in Westfalen als WTZ mit dem Netzwerk-Spitzenzentrum des Rheinlandes, dem CIOABCD, zusammen. Die umfassende onkologische Vernetzung in NRW birgt großes Kooperationspotenzial mit dem DKTK. ETOS, das jährliche Symposium des DKTK-Partnerstandorts, hat sich zwischenzeitlich zu einem Forum für den wissenschaftlichen Austausch aller Krebsforscher aus der Region entwickelt. Seit 2019 leitet Prof. Scheffler das erste DKTK-Projekt im Drug Development Programm der DKFZ-BAYER Allianz. Die aus Essen vorangetriebene DKTK-Taskforce „Dermatologische Onkologie“ wurde eingerichtet.

Insgesamt werden am DKTK-Partnerstandort Essen aktuell mehr als 150 Investigator-initiated klinische Studien (IITs) durchgeführt. Im Folgenden Beispiele mit Ergebnissen aus 2019:

- GliProPh/NOA25: Vergleich von Protonen- vs. Photonenstrahlentherapie für Patienten mit WHO Grad II-III-Gliomen (multizentrisch, 2019 initiiert)
- IMMUNED: Adjuvante Therapie des Melanoms im Stadium IV (Lisa Zimmer et al.; Lancet 2020 in press)
- MEMORI: Metabolische und Molekulare Responseevaluation zur Therapie-Individualisierung bei Ösophagealem Adenokarzinom (ASCO 2019, Poster Discussion).

DKTK-Partnerstandort Frankfurt / Mainz

Standortsprecher:

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

Stellvertretender Standortsprecher:

Prof. Dr. Simone Fulda, Direktorin, Institut für Experimentelle
Tumorforschung in der Pädiatrie

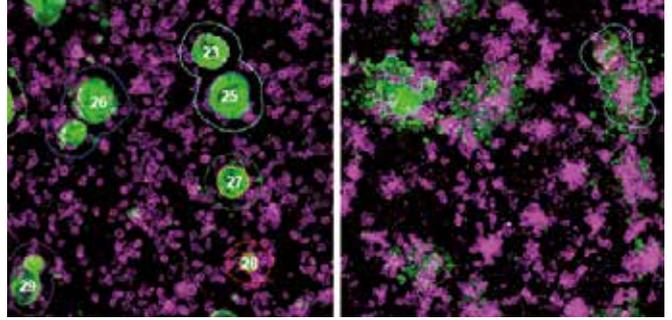
Partnereinrichtungen:

- Goethe-Universität (GU) und Universitätsklinikum Frankfurt
- Universitätsmedizin Mainz
- Georg-Speyer-Haus (GSH)

Forschungsprofil

Frankfurt und Mainz tragen komplementär zum DKTK-Standort bei. Unter Frankfurter Federführung beschäftigt sich der Partnerstandort mit der Entwicklung und Evaluation neuer Arzneimittel gegen Krebserkrankungen. Der Schwerpunkt der Frankfurter Wissenschaftler liegt auf der Erforschung der einer Tumorerkrankung zugrundeliegenden Mechanismen sowie der Entwicklung und Validierung von neuen Therapiestrategien. Dabei wird neben den Tumorzellen auch das Tumor-Mikromilieu berücksichtigt.

Unter Federführung von Mainz arbeiten beide Standorte eng an folgenden Schwerpunkten zusammen: die Beeinflussung des Immun-Milieus, die therapeutische Nutzung der antigenvermittelten Immunabwehr und zelluläre Immuntherapien. Klinisch verfügen Frankfurt und Mainz über große Erfahrung in der Entwicklung von Therapie-Algorithmen, insbesondere für Leukämien, Lymphome, kindliche Tumoren, Hirntumoren, kolorektale Karzinome sowie das Magen- und Mammakarzinom. Mit dem Ziel, DKTK-Wissenschaftlern standortübergreifend Zugang zu forschungsrelevanten Daten zu ermöglichen, erarbeitet und koordiniert der Standort Frankfurt für das DKTK ein föderiertes Konzept der Datenhaltung und -suche, die sog. Klinische Kommunikationsplattform (CCP).



Präklinisches Modell für die CAR-Immuntherapie in Tumor-Organoiden: Lebendzellmikroskopie der Abtötung von Tumorzellen in 3D-Kokulturen. (© Dr. Henner Farin / GSH)



Erstes Rhein-Main Cancer Retreat: 2-tägiges Treffen mit mehr als 160 regionalen Krebsforschern (© Felicitas Cremer)

Entwicklungen im Jahr 2019

- Die Entwicklung innovativer Therapeutika stellt einen wesentlichen Fokus der Medizinalchemie am DKTK-Standort Frankfurt dar. Im Jahr 2019 gelang es den Wissenschaftlern des Standorts unter der Leitung von Prof. Dr. Stefan Knapp, das EUOPEN-Programm mit einer Förderung von über 50 Mio. Euro einzuwerben – was wesentlich dazu beitragen wird, neue Behandlungskonzepte zu entwickeln.
- Zur Validierung innovativer Therapieverfahren wurde zudem eine Organoid-Biobank für kolorektale Tumoren unter der Leitung von Prof. Dr. Florian Greten und Dr. Henner Farin, DKTK-Nachwuchsgruppenleiter, aufgebaut und funktionell charakterisiert (Michels et al., Cell Stem Cell, 2020).
- Eine internationale Phase-2-Studie zur Testung eines Inhibitors der Kinase SYK (Entospletinib) in Kombination mit Standardchemotherapie in der akuten myeloischen Leukämie wurde erfolgreich abgeschlossen. Die Expression des Transkriptionsfaktors Hoxa9 und dessen Kofaktors Meis1 konnten als prädiktive Biomarker für diese Kombinationstherapie validiert werden, wie bereits zuvor publiziert (Mohr et al., Cancer Cell, 2017).
- Mit der Berufung von Prof. Dr. Thomas Oellerich im Frühjahr 2019 auf die DKTK-W3-Professur für Translationale Proteomik bei Krebserkrankungen wurde der Proteomics-Schwerpunkt und somit die Molekulare Diagnostik am Standort Frankfurt maßgeblich ausgebaut und mit den Bereichen der mechanistischen präklinischen sowie klinischen Forschung eng verknüpft.
- Im Oktober 2019 fand das erste Rhein-Main Cancer Retreat statt, ein 2-tägiges Treffen, das von den Forschungsverbänden DKTK Frankfurt / Mainz, dem Frankfurt Cancer-Institut und dem Mildred Scheel-Nachwuchszentrum gemeinsam organisiert und von mehr als 160 Wissenschaftlern aus Frankfurt und Mainz besucht wurde.

DKTK-Partnerstandort Freiburg

Standortsprecher:

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

Stellvertretender Standortsprecher:

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

Partnereinrichtungen:

- Comprehensive Cancer Center Freiburg (CCCF)
- Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Freiburg
- Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Forschungsprofil

Der Partnerstandort Freiburg bindet durch das CCCF gezielt interdisziplinäre Partner aus der Grundlagenforschung und der klinischen Forschung in seine Vorhaben ein, um den Transfer zwischen Labor und Klinik zu beschleunigen. Diese Einbindung wird durch die verschiedenen Forschungsverbünde (SFB 850: Zellmotilität, SFB 992: Med. Epigenetik, SPP 2177: Radiomics) unterstützt und hat z. B. zur Umsetzung unterschiedlicher klinischer Studien geführt. Der Standort bearbeitet Fragestellungen im Bereich onkogener Signalwege, neu entdeckter Mutationen und der Epigenetik. Die Gründung des neuen Instituts für Medizinische Bioinformatik und Systemmedizin hat die Kompetenz des Standorts Freiburg in der personalisierten Medizin verstärkt. Anwendungsorientierte DKTK-Forschungsprojekte im Bereich der Radiopharmakaentwicklung profitieren durch die Nähe zur Klinik für Nuklearmedizin und dem CCCF. Gezielte molekulare Therapieansätze und die Weiterentwicklung von Diagnosemethoden durch molekulare Bildgebung sind weitere Kernkompetenzen des Standortes, z. B. das PSMA-Diagnoseverfahren bei Prostatakrebs. Das Molekulare Tumorboard des CCCF erarbeitet interdisziplinäre Therapieempfehlungen in der personalisierten Onkologie u. a. auf Grundlage von genombasierter Tumoranalyse.



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



Institut für Med. Bioinformatik und Systemmedizin, Direktorin Prof. Dr. Dr. Melanie Börries (© Universitätsklinik Freiburg)

Entwicklungen im Jahr 2019

• Verbesserte Datenverarbeitung

Mit Berufung von Frau Dr. Dr. Melanie Börries, ehemalige DKTK-Nachwuchsgruppenleiterin, auf die W3-Professur für Medizinische Bioinformatik im Juni 2019 wurde das Institut für Medizinische Bioinformatik und Systemmedizin unter ihrer Leitung gegründet. Damit wird dem zunehmenden Bedarf an Datenanalyse, Datenintegration und -interpretation zur Biomarker-Entwicklung, klinischen Entscheidungsfindung – z. B. im Molekularen Tumorboard (MTB) – und Therapievorhersage begegnet. Basierend auf der Arbeit im MTB wurden mehrere frühe klinische Studien konzipiert und erfolgreich implementiert. Das MTB Freiburg kooperiert mit entsprechenden Tumorboards an anderen DKTK-Standorten.

• Klinische Studien

Drei klinische Studien des Universitätsklinikums Freiburg werden im Rahmen der Nationalen Dekade gegen Krebs des BMBF gefördert: ESORES (Abwägung der Notwendigkeit von Operationen bei Patienten mit Speiseröhrenkrebs, Projektleiter: Prof. Dr. Jens Höppner), HypoFocal (Hochpräzisionsbestrahlung bei Patienten mit Prostatakrebs, Projektleiterin: Prof. Dr. Anca-L. Grosu) und PRIMA-CNS (Hochdosis-Chemotherapie und Stammzelltransplantation für ältere Patienten mit Hirntumor, Projektleiterin: Dr. Elisabeth Schorb)

• Priority Program „Radiomics“, DFG

Das Programm wurde entwickelt, um den diagnostischen Wert der medizinischen Bildgebung durch die Anwendung von künstlicher Intelligenz und Deep-Learning-Algorithmen in verschiedenen klinischen Szenarien zu verbessern (Programmkoordinator: Prof. Dr. Fabian Bamberg).

DKTK-Kernzentrum Heidelberg

Standortsprecher:

Prof. Dr. Michael Baumann, Vorstandsvorsitzender und Wissenschaftlicher Vorstand des DKFZ und Sprecher des DKTK, Prof. Dr. Josef Puchta, Kaufmännischer Vorstand des DKFZ (bis Nov. 2019), Ursula Weyrich, Kaufmännischer Vorstand des DKFZ (ab Jan. 2020)

Vertreter des NCT Heidelberg:

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

Partnereinrichtungen:

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

Forschungsprofil

Das DKTK-Kernzentrum in Heidelberg wird durch das DKFZ mit dem NCT gebildet. Das DKFZ ist die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland und bringt insbesondere seine Expertisen und Ressourcen im Grundlagen-wissenschaftlichen Bereich in das DKTK ein. Das NCT vereint patientenbezogene Forschung und Patientenversorgung unter einem Dach. Das DKFZ beherbergt die DKTK-Koordinierungsstelle, die für den Ablauf der wissenschaftlichen Aktivitäten, administrativen sowie standortübergreifenden Prozesse zuständig ist.

Der Heidelberger Forschungsbeitrag zum DKTK zeichnet sich durch seine Expertisen und die konsequente Fortentwicklung der personalisierten Onkologie aus. Wegweisende Arbeiten auf dem Gebiet der genombasierten Analyse und bioinformatischen Auswertung verschiedener Tumorarten stehen im Mittelpunkt. Weitere DKTK-relevante Forschungsschwerpunkte umfassen die personalisierte Radioonkologie, der Einsatz von Machine Learning-Methoden für die Interpretation onkologischer Bildgebungsdaten, die pädiatrische Onkologie und die Krebsimmuntherapie, insbesondere im Kontext von Kombinationstherapien.



DKFZ Hauptgebäude (© Tobias Schwerdt / DKFZ)



Foyer des Forschungszentrums für Bildgebung und Radioonkologie des DKFZ (© Brigida González / DKFZ)

Entwicklungen im Jahr 2019

• Struktureller Auf- und Ausbau

Im Juli wurde das NCT Heidelberg von der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. als „Onkologisches Zentrum“ zertifiziert. Der Ausbau des NCT-Gebäudes begann, um die patientenorientierte Forschung intensivieren und mehr klinische Studien anbieten zu können. Im Oktober wurde das Forschungszentrum für Bildgebung und Radioonkologie des DKFZ eröffnet, um bildgebende Verfahren zu verbessern, medizinische Bildverarbeitung mittels künstlicher Intelligenz zu automatisieren sowie effizientere und präzisere Strahlentherapien zu entwickeln. Unter Heidelberger Federführung wurde eine dezentralisierte IT-Infrastruktur für innovative Bildanalysen und maschinelles Lernen im DKTK entwickelt und an den Partnerstandorten ausgerollt.

• Klinische Studien

Innovative Forschungsansätze führten zur Initiierung einer Phase I Kombinationstherapie-Studie für Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit BRAF-Onkogen und einer Phase II-Studie für Patienten mit Pankreas- oder Lungenkrebs mit einer NRG1-Genfusion.

• Kommunikation

Als Auftaktveranstaltung der „Nationalen Dekade gegen Krebs“ fand im Februar der 1. Deutsche Krebsforschungskongress (DKFK) am DKFZ statt, um Kooperationen und Austausch in der Krebsforschungs-Community Deutschlands voranzubringen. In einem öffentlichen Symposium zu „Tierexperimentelle Forschung: Quo vadis?“ im Juni am DKFZ diskutierten zehn Experten gemeinsam mit Theresia Bauer, Ministerin für Wissenschaft, Forschung und Kunst, Baden-Württemberg, das Thema. Der DKFZ / DKTK / NCT-Patientenbeirat verfasste eine Stellungnahme hierzu. Der Krebsinformationsdienst des DKFZ mit langjähriger Expertise in der Patientenkommunikation feierte im Jahr 2019 sein 20-jähriges Bestehen.

DKTK-Partnerstandort München

Standortsprecher:

Prof. Dr. Wilko Weichert, Direktor am Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie der TUM; bis April 2019: Prof. Dr. Wolfgang Hiddemann, ehemaliger Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik III am LMU Klinikum

Stellvertretender Standortsprecher:

Prof. Dr. Dr. Michael von Bergwelt, Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik III am LMU Klinikum; bis April 2019: Prof. Dr. Christian Peschel, ehemaliger Direktor der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III am MRI

Partnereinrichtungen:

- Technische Universität München (TUM)
- Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München (MRI)
- Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU)
- Klinikum der LMU München (KUM), seit März 2020: LMU Klinikum

Forschungsprofil

Die veränderten Signalwege in Krebszellen zu verstehen ist einer der Forschungsschwerpunkte, den die Wissenschaftler und Ärzte des DKTK-Standortes München gemeinsam untersuchen. Ein weiterer Fokus liegt auf der funktionellen Charakterisierung von Krebserkrankungen in präklinischen Modellsystemen, um neue molekulare Krebsmechanismen aufzuklären. Die aus zielgerichteten molekularen Therapien (z. B. proteomische Analysen, siehe Abbildung) gewonnenen Erkenntnisse werden so in neue Therapieformen (z. B. innovative Strahlentherapiekonzepte, siehe Abbildung) für Patienten übersetzt. Die beiden Kernbereiche 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 (u. a. Bauchspeicheldrüsen-, Magen- und Darmkrebs) sowie Leukämien und maligne Lymphome spezialisiert. Gemeinsam wird in den regelmäßigen DKTK-Krebskolloquien und im jährlichen DKTK-Munich Cancer Retreat (2019 mit Gästen des DZIF und des Institut Curie, Paris) über die aktuellen Ergebnisse aus Forschung und Studien diskutiert. Das im November 2019 gegründete Bayerische Zentrum für Krebsforschung (BZKF) verstärkt zukünftig neben dem DKTK und dem Comprehensive Cancer Center (CCC München) die onkologischen Strukturen am Standort.



Individuelle Proteomanalysen erlauben die Zuordnung von Patienten zu für sie geeigneten neuen Behandlungskonzepten. (© Prof. Dr. Bernhard Küster / TUM)



Das moderne Kombinations-Gerät MR-Linac ermöglicht eine fokussierte und präzisere bildgeführte Bestrahlung. (© Strahlentherapie LMU Klinikum)

Entwicklungen im Jahr 2019

- **Deutscher Krebspreis 2019**
Mit dem Deutschen Krebspreis 2019 in der Sparte „Experimentelle Forschung“ teilen sich Prof. Dr. Dieter Saur (DKTK-Professur) und Prof. Dr. Roland Rad eine der höchsten Auszeichnungen der deutschen Krebsmedizin. Sie entdeckten in präklinischen Mausmodellen für Bauchspeicheldrüsenkrebs einen Zusammenhang zwischen Metastasierung und einer fehlerhaften Kopienzahl des KRAS-Gens – molekulare Prozesse, die zur Entstehung der noch immer schwer therapierbaren Tumorerkrankung führen.
- **Neue Behandlungsformen: Strahlentherapie**
Das neue MR-Linac-Gerät wurde 2019 am LMU Klinikum installiert und wird ab 2020 eingesetzt. Die Bestrahlung macht den Tumor sichtbar, wird bei Bewegungen des Patienten und Lageveränderung des Tumors, z. B. durch Atmung und Verdauung, jedoch gestoppt, um das umliegende gesunde Gewebe zu schonen.
- **Klinische Studie: Ga68-PSMA11**
Die Rekrutierung wurde 2019 abgeschlossen, die Datenauswertung erfolgt in 2020. Ziel ist es, die Diagnostik und Therapie bei Patienten mit Hochrisiko-Prostatakrebs zu verbessern. Untersucht werden die Verträglichkeit und diagnostische Güte der nuklearmedizinischen 68Ga-PSMA-11 PET-Bildgebung zum Nachweis des Befalls der Prostata sowie in Lymphknoten und Knochen.
- **Neue Biomarker: Proteomanalysen**
Protein-Kinasen sind Schlüsselenzyme, die fehlreguliert (oder übermäßig aktiviert) zum Wachstum der Krebszellen führen. Die Proteomik kann Wechselwirkungen zwischen Kinasen und deren Hemmstoffen systematisch untersuchen, um neue Einsatzbereiche bereits zugelassener Krebsmedikamente zu finden. Individuelle Proteomanalysen können den Patienten die für sie passenden Therapieformen zuweisen.

DKTK-Partnerstandort Tübingen

Standortsprecher:

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

Stellvertretender Standortsprecher:

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

Partnereinrichtungen:

- Eberhard-Karls-Universität Tübingen
- Universitätsklinikum Tübingen

Forschungsprofil

Der DKTK-Partnerstandort Tübingen ist auf die Entwicklung patientenindividueller Impfstoffe und innovativer Antikörper für die Krebstherapie spezialisiert. Daneben nutzen die Wissenschaftler zellvermittelte Therapien (CAR-T-Zell-Therapien) und onkolytische Viren (Virotherapie). Ergänzend zum immunologischen Fokus werden die Bereiche Bildgebung und funktionelle Genomik ins DKTK eingebracht. Für die Entwicklung personalisierter Impfstoffe werden für jeden Patienten die jeweils tumorspezifischen Antigene (Zelloberflächenstrukturen, die vom Immunsystem erkannt werden) identifiziert, um daraus für jeden Patienten einen eigenen Impfstoff herzustellen. Die Wirksamkeit der Immuntherapie wird dabei in einer Immun-Monitoring-Einheit überwacht. In einer klinischen Pilotstudie testeten die Wissenschaftler nun erstmals die maßgeschneiderten Peptid-Impfstoffe bei Glioblastom-Patienten (Hilf et al., Nature, 2019).

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



Gesundheitszentrum am DKTK-Standort Tübingen (© Verena Müller / Universitätsklinikum Tübingen)



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

Entwicklungen im Jahr 2019

• Struktureller Ausbau

Das Molekulare Tumorboard, in dem genomische Daten und individuelle Therapiekonzepte von Patienten diskutiert werden, wurde im Zentrum für Personalisierte Medizin (ZPM) als zentrale Plattform etabliert. Zusammen mit der IT der Klinischen Kommunikationsplattform wurde die Datenbank CentraXX ausgebaut, sodass klinische und molekulare Daten von mehr als 120.000 Tübinger Krebspatienten zentral vorliegen. Seit 2019 fördert die Exzellenz-Initiative das Tübinger Exzellenzcluster iFIT (Individualisierung von Tumorthérapien durch molekulare Bildgebung und funktionelle Identifizierung therapeutischer Zielstrukturen) als deutschlandweit einziges onkologisches Cluster, an welchem mehrere DKTK-Forscher beteiligt sind.

• Höhepunkte in 2019

Es wurde eine klinische Studie zur Evaluierung eines optimierten proprietären bispezifischen PSMAxCD3-Antikörpers bei Patienten mit Prostatakarzinom initiiert. Dabei handelt es sich um den ersten Antikörper in der Krebsimmuntherapie, der in einem akademischen Setting ausschließlich durch öffentliche Mittel (DKTK, HGF) entwickelt wurde.

Bereits zum dritten Mal hat der DKTK-Standort eine Förderung über den Helmholtz-Validierungsfonds (2,6 Mio. Euro) zur Entwicklung eines neuartigen Antikörpers eingeworben. Mit einem südkoreanischen Biotech-Unternehmen wurde ein erster Lizenz- und Kooperationsvertrag für die Herstellung von zwei neuartigen Immunzytokinen abgeschlossen.

Das neue immunstimulierende Adjuvans XS15 ist ein vielversprechender Kandidat für den Einsatz in Peptid-Impfstoffen (Rammensee et al., J Immunother Cancer, 2019).

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 2019 wurden im DKTK 29,1 Mio. Euro verausgabt. Für Personal wurde mehr als die Hälfte verwendet (55%). Etwa ein Drittel der Ausgaben wurden für Sachmittel (36%) sowie weitere 9 Prozent für Investitionen eingesetzt.

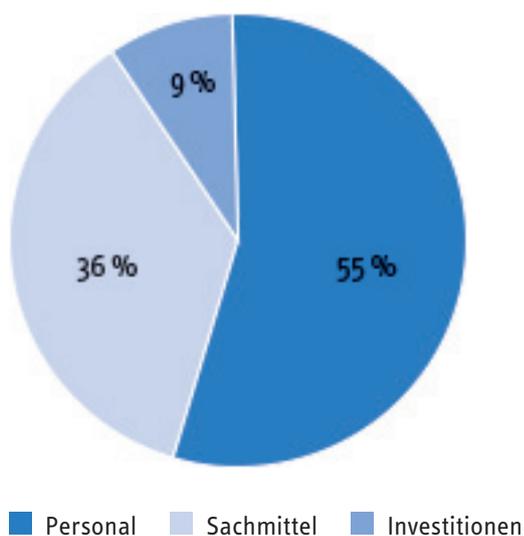


Abbildung: Aufteilung der Ausgaben des DKTK

Personal

Im Jahr 2019 wurden im DKTK 369 Personen bzw. 309 Vollzeit-äquivalente finanziert (Stand: 31.12.2019). Den größten Anteil daran machen Wissenschaftler mit 36 Prozent aus. Doktoranden sind mit 19 Prozent vertreten. Etwa ein Viertel der DKTK-finanzierten Beschäftigten (24%) besteht aus wissenschaftsunterstützenden Mitarbeitern, z. B. technischen Assistenten, und 21 Prozent des Personals ist in koordinierenden Funktionen und Infrastrukturen tätig.

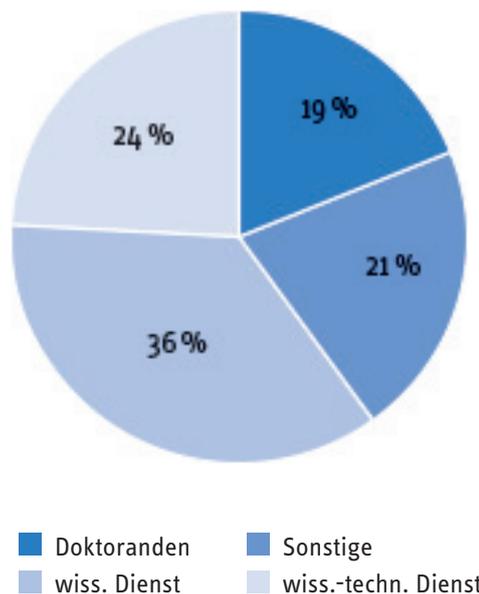


Abbildung: Zusammensetzung des Personals

Das DKTK-Personal ist international. Etwa 21 Prozent der Befragten kommen aus dem Ausland. Mehr als 38 Nationalitäten sind vertreten. Vom DKTK-finanzierten Personal sind 63 Prozent Frauen.

Neben den DKTK-finanzierten Beschäftigten wirken im Krebskonsortium noch viele weitere Wissenschaftler mit, die aus Eigenmitteln der Partner finanziert werden. Insgesamt sind im DKTK mehr als 1.200 Wissenschaftler und forschende Ärzte aktiv.

Professuren

Für den DKTK-Standort Frankfurt konnte Prof. Dr. Thomas Oellerich für die W3-Professur Translationale Proteomik in der Krebsforschung gewonnen werden. Er nahm seine Forschungstätigkeit im April 2019 auf. Sein Schwerpunkt liegt in der Erforschung von onkogenen Signaltransduktionsprozessen und Mechanismen der Therapieresistenz bei der Behandlung von aggressiven Lymphomen und der akuten myeloischen Leukämie.

Abkürzungsverzeichnis

AML	Akute Myeloische Leukämie
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
CCC	Comprehensive Cancer Center
CCP	Klinische Kommunikationsplattform (Clinical Communication Platform)
CD	Cluster of Differentiation – immunphänotypische Zelloberflächenmerkmale
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DKFK	Deutscher Krebsforschungskongress
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DKTK	Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung
DSGVO	Datenschutz-Grundverordnung
DZG	Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung
EACS	European Academy of Cancer Sciences
GAIN	German Academic International Network
GBA	German Biobank Alliance
GBG	German Breast Group
GBN	German Biobank Node
GMP	Good Manufacturing Practice – gute Herstellungspraxis
GSH	Georg-Speyer-Haus
HGF	Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren
HPV	Humane Papillomviren
HVF	Helmholtz Validierungsfonds
HZDR	Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf
iFIT	Individualisierung von Tumortherapien durch molekulare Bildgebung und funktionelle Identifizierung therapeutischer Zielstrukturen
IIT	Investigator Initiated Trial – von Prüfärzten oder Studienzentren initiierte Studie ohne kommerzielles Interesse
INFORM-Register	Individualized Therapy FORe Relapsed Malignancies in Childhood – Präzisionsonkologieprogramm für fortgeschrittene Krebserkrankungen bei Kindern
ISI	Institute for Scientific Information
ITZ	Interdisziplinäres Tumorzentrum, Freiburg
KI (AI)	Künstliche Intelligenz (Artificial Intelligence)
KITZ	Hopp-Kindertumorzentrum Heidelberg
KUM	Klinikum der Universität München (ab März 2020: LMU Klinikum)
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
MASTER-Programm	Molecularly Aided Stratification for Tumor Eradication – Präzisionsonkologie-Programm für fortgeschrittene Krebserkrankungen bei Erwachsenen
MII	Medizininformatik-Initiative
MRI	Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München
MRT	Magnetresonanztomographie
NCRO	Nationales Centrum für Strahlenforschung in der Onkologie
NCT	Nationales Centrum für Tumorerkrankungen
nNGM	Nationales Netzwerk Genomische Medizin
PDO	Patienten-abgeleitete Organoiden
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
RadPlanBio	RadiationDosePlan-Image / Biomarker-Outcome-Plattform
TMF	Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e. V.
TNBC	Triple-negative breast cancer (triple-negativer Brustkrebs)
TUD	Technische Universität Dresden
TUM	Technische Universität München
UCT	Universitäres Centrum für Tumorerkrankungen Frankfurt
WTZ	Westdeutsches Tumorzentrum am Universitätsklinikum Essen
ZPM	Zentrum für Personalisierte Medizin, Tübingen

Impressum

Herausgeber:

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

Vorstand:

Prof. Dr. Michael Baumann
 Ursula Weyrich

Leitung der DKTK-Koordinierungsstelle:

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

Redaktion und Projektmanagement:

Dr. Nadine Ogrissek
 Dr. Katja Engelmann

Layout:

Piva & Piva
 Studio für visuelles Design, Darmstadt

www.dktk.org

Wir danken unseren Zuwendungsgebern:

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
 für Bildung
 und Forschung



Baden-Württemberg
 MINISTERIUM FÜR WISSENSCHAFT, FORSCHUNG UND KUNST

Bayerisches Staatsministerium für
 Wissenschaft und Kunst



berlin Berlin

Der Regierende Bürgermeister
 von Berlin
 Senatskanzlei
 Wissenschaft und Forschung

HESSEN



Hessisches
 Ministerium für
 Wissenschaft
 und Kunst

Ministerium für
 Kultur und Wissenschaft
 des Landes Nordrhein-Westfalen



Rheinland-Pfalz
 MINISTERIUM FÜR
 WISSENSCHAFT, WEITERBILDUNG
 UND KULTUR

STAATSMINISTERIUM
 FÜR WISSENSCHAFT
 UND KUNST



Freistaat
 SACHSEN

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