



SÄCHSISCHE
KREBSGESELLSCHAFT E.V.

INNOVATIONSREPORT



HOFFNUNG DURCH NEUE KREBSTHERAPIEN
AUSGABE 2020

Einleitung	5
Prävention	6
Schutzimpfung gegen veränderte Proteine könnte Krebsentstehung verhindern	6
Früherkennung	9
Schwarzen Hautkrebs künftig mit Haut-Scanner erkennen.....	9
Krebsentstehung: Gendefekt beeinflusst Tumorentwicklung in kindlichen Hirntumoren	10
Diagnostik	11
Prostata-Krebs: KI-basierte Diagnostik im MRT	11
Vervielfältigung und Bildung von Mikro-RNA als Biomarker für Tumore	13
Therapie	15
Computerassistierte Chirurgie: Vorhersagen, wann Klammer und Schere gebraucht werden	15
Kombinatorische Krebstherapie: Vernichtung von Tumorzellen durch zwei synergistische Wirksysteme in einer Nanokapsel	18
Es wird eng: Wie Krebszellen aus Tumoren flüchten.....	20
Strahlentherapie: Neues Verfahren für ultraschnelle Tumor-Therapie	23
Neuer Wirkstoff: Ein Schredder für den Krebs	24
Gynäkologische Tumore minimalinvasiv und roboterassistiert operieren	27
Ein Stoffwechsellenzym als neuer Ansatzpunkt für Immuntherapien bei Krebs.....	31
Gynäkologische Operationen mit OP-Roboter in der Leipziger Frauenklinik	32
Wie Tumorzellen der Immunabwehr entgehen.....	34
Neue Konzepte und Fortschritte in der Krebstherapie	36
Laborforschung: Strahlenresistente Krebszellen lassen sich immuntherapeutisch mit UniCAR-T-Zellen angreifen.....	40
Keine Therapie ist keine Option	42
Neue Therapie bei aggressivem Blutkrebs mit schlechter Prognose	46
Schmerztherapie: Neue molekulare Sonden für Opioid-Rezeptoren	47
Bestrahlung nach Prostatakrebs-Operation erst bei PSA-Anstieg	49
Quellen	57

Wissenschaftliche Begleitung

Der Innovationsreport wurde wissenschaftlich begleitet und betreut vom Vorstand der Sächsischen Krebsgesellschaft e. V.

Univ.-Prof. Dr. med. habil. Ursula G. Froster

Dr. med. Jens Schnabel

Prof. Dr. med. habil. Axel Rolle

Dr. med. Steffen Appold

Dr. med. Steffen Drewes

Prof. Dr. med. habil. Dirk Fahlenkamp

Dr. med. Regina Herbst

Prof. Dr. med. habil. Lutz Mirow

Priv.-Doz. Dr. med. habil. Detlef Quietzsch

Sächsische Krebsgesellschaft e. V.

Schlobigplatz 23

08056 Zwickau

Telefon: 0375 - 28 14 03 Telefon: 0375 - 28 14 05

E-Mail: info@skg-ev.de Internet: www.skg-ev.de | www.innovationsreport-krebs.de

Bildnachweis

Bild S. 1 bogdan.hoda / depositphotos.com

Bild S. 7 belchonock / depositphotos.com

Bild S. 12 anyaivanova@gmail.com / depositphotos.com

Bild S. 16 CyberHunter / depositphotos.com

Bild S. 21 SergeyNivens / depositphotos.com

Bild S. 25 Razvodovska / depositphotos.com

Bild S. 32 phonlamai / depositphotos.com

Bild S. 35 Alexilus / depositphotos.com

Alle weiteren Bilder werden mit Erlaubnis der jeweiligen Urheber verwendet.

Einleitung

Liebe Leserinnen und Leser,

im Laufe der Corona-Pandemie wurde immer wieder davon berichtet, dass wichtige Therapien verkürzt oder verschoben sowie die Nachsorge ausgesetzt wurde. Es besteht laut Deutscher Krebshilfe zudem die Befürchtung, dass dem Gesundheitssystem zukünftig eine erhöhte Anzahl zu spät erkannter Krebserkrankungen infolge der COVID-19-Pandemie bevorsteht. Abklärungs- und Früherkennungsuntersuchungen würden nicht immer wie gewohnt stattfinden und die Angst der Patienten vor einer Ansteckung beim Arztbesuch hätte das Problem zusätzlich verschärft. Deshalb appellierten die Experten, ebenso wie die Sächsische Krebsgesellschaft e. V., an die Menschen, auch während der COVID-19-Pandemie Ärzte und Krankenhäuser aufzusuchen und notwendige Untersuchungstermine wahrzunehmen.

Da der Krebs keine Rücksicht auf die Corona-Krise nimmt, sollten Patienten keinesfalls zögern, verdächtige Symptome abklären zu lassen, wie Professor Dr. Michael Baumann, Vorstandsvorsitzender des Deutschen Krebsforschungszentrums, unterstreicht¹.

Denn noch immer gilt: Je früher eine Krebserkrankung erkannt wird, desto besser sind auch die Heilungschancen. So verweist der Krebsinformationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrums darauf, dass vor 1980

mehr als zwei Drittel aller Krebspatienten an ihrer Krebserkrankung starben². Heute ist die Lebenserwartung Betroffener stark angestiegen und mehr als die Hälfte der Krebspatienten kann sogar auf dauerhafte Heilung hoffen.

Diese positive Entwicklung, die vielen Menschen Hoffnung macht, möchten wir mit unserem Innovationsreport 2020 erneut illustrieren.

Dabei liegt auch in diesem Jahr der Schwerpunkt - neben den Industrie- und Pharma-reports unserer Partner - auf von uns redaktionell aufbereiteten Informationen über neue Forschungsergebnisse im Bereich der Onkologie. Hier bleibt es unser Ziel, für Sie über aktuelle Fortschritte bei der Diagnose, Therapie und Nachsorge von Krebserkrankungen zu berichten und so die Hoffnung zu stärken, dass trotz einer Krebsdiagnose heute bereits in vielen Fällen - dank moderner Methoden - eine erfolgreiche Behandlung möglich ist. Und damit das so bleibt, arbeiten tagtäglich Forscher in Deutschland, Europa und der Welt an der Entschlüsselung der offenen Fragen zur Krebsentstehung, noch besseren Früherkennungs- und Diagnostikmethoden sowie neuen Therapieansätzen, um Ihren Kampf gegen den Krebs zu unterstützen. Der Innovationsreport 2020 gibt Ihnen dazu einen kleinen Einblick.

Wir wünschen Ihnen eine anregende Lektüre.

Ihre Sächsische Krebsgesellschaft

Prävention

Deutsches Krebsforschungszentrum **Schutzimpfung gegen veränderte Proteine könnte Krebsentstehung verhindern**

Krebsarten, bei denen ein Defekt der Erbgut-Reparatur vorliegt, zeichnen sich durch eine besonders hohe Zahl an Mutationen aus. Wissenschaftlern des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ), des Universitätsklinikums Heidelberg, der Universität Heidelberg und des Heidelberger Instituts für Theoretische Studien (HITS) ist es nun gelungen, bei diesen Tumoren solche Mutationen zu identifizieren, die in identischer Form bei zahlreichen Patienten übereinstimmen und die darüber hinaus zu veränderten Proteinstrukturen führen. Impfungen gegen diese veränderten Proteine könnten zukünftig die Entstehung dieser Krebsformen im Keim ersticken, wenn sie sich in klinischen Studien bewähren.

Erbgutveränderungen führen häufig dazu, dass Zellen veränderte Proteine ausbilden. Besonders häufig tritt dies bei den so genannten mikrosatelliteninstabilen Krebsarten auf: In diesen Tumoren ist ein wichtiges Reparatursystem ausgefallen, das normalerweise kleine Fehler im Erbgut korrigiert. Bleiben solche DNA-Defekte unrepariert, so schiebt sich häufig ein zusätzlicher Baustein in die DNA-Kette

ein - mit der Folge, dass die gesamte Proteinbauanleitung aus dem Takt gerät.

Die dadurch entstehenden neuartigen Proteinstrukturen, so genannte Neoantigene, werden vom Immunsystem oft als fremd erkannt. „Bekanntermaßen sprechen Tumoren mit DNA-Reparaturdefekten, die viele Neoantigene haben, auch besonders gut auf Immuntherapien an“, erklärt der Leiter der Studie Matthias Kloor vom Universitätsklinikum Heidelberg und vom Deutschen Krebsforschungszentrum.

Etwa 15 Prozent aller Fälle von Darmkrebs und bis zu 30 Prozent aller Gebärmutterkörperkarzinome zählen zu den mikrosatelliteninstabilen Tumoren. Bislang war nicht bekannt, ob diese Neoantigene bei mikrosatelliteninstabilen Krebsarten nach dem Zufallsprinzip entstehen oder ob es bestimmte Häufigkeiten gibt.

Um das herauszufinden, unterzogen Kloor und sein Team daher nun 139 mikrosatelliteninstabile Tumoren einer systematischen Analyse. Dazu nutzen die Forscher einen neu am Universitätsklinikum, am DKFZ, am Interdisziplinären Zentrum für Wissenschaftliches Rechnen der Universität Heidelberg und am HITS entwickelten Algorithmus, der die Mutationen in den Tumorzellen quantitativ auswertet. In einem zweiten Schritt konnten die Wissenschaftler vorhersagen, welche dieser Neoanti-



gene dazu fähig sind, das Immunsystem zu aktivieren.

Das überraschende Ergebnis der Untersuchung: Die Mutationen treten keineswegs rein zufällig an beliebigen Stellen des Erbguts auf. Vielmehr fanden die Wissenschaftler zahlreiche spezifische wiederkehrende Erbgutveränderungen, die in den Tumoren vieler Patienten übereinstimmten. Viele dieser übereinstimmenden Mutationen führen zur Bildung von Neoantigenen, die laut bioinformatischer Vorhersage in der Lage sind, das Immunsystem zu aktivieren und damit gegen den Krebs zu mobilisieren.

Die zweite Überraschung: Mutationen, die zu stark immunogenen Neoantigenen führen, finden sich bei den Mikrosatelliten-instabilen (MSI) Krebsarten tatsächlich eher selten. „Das kann darauf hinweisen, dass das Immunsystem den Tumor während seiner Entstehung überwacht und Krebszellen mit hoch immunogenen Neoantigenen sogleich eliminiert. Der Tumor besteht dann mehrheitlich aus Zellen, deren Neoantigene das Immunsystem deutlich weniger aktivieren. Das Immunsystem formt also den Tumor im Verlaufe seiner Entstehung“, erklärt Matthias Kloor. Jedoch gibt es bestimmte Mutationen, die trotz der hohen Immunogenität der entstehenden Neoantigene häufig in MSI-Tumoren vorkommen. Diese Mutationen scheinen die Tumor-Entstehung voranzutreiben. Solche Neoantigene, die von Mutationen mit Tumor-treibendem

Effekt resultieren, sind für eine Impfstoffentwicklung besonders vielversprechend.

„Diese Beobachtung bestätigt unsere Idee, dass es möglich sein könnte, mit Schutzimpfungen gegen ausgewählte Neoantigene die Entstehung klinisch relevanter Tumoren zu verhindern“, sagt Magnus von Knebel Doeberitz, ebenfalls Autor der Arbeit und Leiter einer sowohl am DKFZ als auch am Universitätsklinikum Heidelberg angesiedelten Forschungsabteilung.

Besonders profitieren könnten davon Patienten mit Lynch-Syndrom, bei denen Defekte der DNA-Reparatur familiär auftreten und die daher häufig schon in jüngerem Alter an Krebs erkranken. Die Idee der Forscher ist, das Immunsystem dieser Patienten spezifisch für solche Neoantigene zu sensibilisieren, die aus Mutationen resultieren, die das bösartige Krebswachstum besonders antreiben. Damit könnte die Tumorentwicklung so beeinflusst werden, dass das Auswachsen von gefährlichen Krebszellklonen deutlich weniger wahrscheinlich wird. Vor einer klinischen Anwendung ist es jedoch erforderlich, diesen präventiven Ansatz in weiteren vorklinischen und klinischen Studien auf seine Wirksamkeit zu untersuchen.

Früherkennung

Leibniz Universität Hannover

Schwarzen Hautkrebs künftig mit Haut-Scanner erkennen

Der schwarze Hautkrebs (kutanes Melanom) breitet sich immer weiter aus. Allein in Deutschland diagnostizieren derzeit Ärzte bei rund 25.000 Frauen und Männern diese gefährlichste aller Hautkrebsvarianten im Jahr, Tendenz steigend. Je später der Krebs erkannt wird, desto geringer sind die Heilungschancen. Die durchschnittlichen Behandlungskosten je Patientin/Patient steigen von wenigen tausend Euro (Stadium I) auf mehrere hunderttausend Euro (Stadium III/IV) deutlich. Derzeit kann nur nach der chirurgischen Entnahme einer Hautveränderung und einer Laboranalyse eine eindeutige Diagnose gestellt werden. Bestätigt sich der Verdacht auf ein Melanom, muss in einer zweiten Operation verbliebenes Tumorgewebe mit Sicherheitsabstand gänzlich entfernt werden, und die angrenzenden Lymphknoten häufig gleich mit.

Damit künftig die Diagnose sicherer, schneller und kostengünstiger erfolgen kann, arbeitet ein Physikerteam der Leibniz Universität Hannover zusammen mit Medizinerinnen und Medizinern der Universitäts-Hautklinik Rostock an einem neuen nicht-invasiven Diagnoseverfahren. Das Team des Hannoverschen Zentrums für Optische Technologien HOT unter

Leitung von Prof. Dr. Bernhard Roth entwickelt dabei das optische, nicht-invasive Verfahren, die „optische Biopsie“. Die diagnostische Validierung und Erprobung im Klinikalltag erfolgt im Team von Prof. Dr. Steffen Emmert, Direktor der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Universitätsmedizin Rostock. Die beiden Wissenschaftler haben in mehrjährigen Vorprojekten bereits wichtige Vorarbeiten für die Entwicklung eines Demonstrators geleistet.

Der geplante „Haut-Scanner“ soll sowohl die Gut- oder Bösartigkeit (Dignität) eines Leberflecks als auch die Eindringtiefe zuverlässig erkennen. Dafür werden drei optische Verfahren miteinander kombiniert: Die Optische Kohärenztomografie soll Aufschluss über die Beschaffenheit dünnerer Hautmale geben. Sie ist vergleichbar mit Ultraschall, nur dass Lichtwellen anstelle von Schallwellen verwendet werden. Mit der Optoakustik wird mit einem Laser eine Schallwelle im Gewebe erzeugt, um dickere Hautmale zu analysieren. Als Drittes wird die Raman-Spektroskopie eingesetzt, bei der die Streuung von Licht durch die Haut ausgenutzt wird. Dadurch hinterlässt jeder Leberfleck einen „Fingerabdruck“, der seine Gut- oder Bösartigkeit zeigt. „Derzeit kann keine andere Technologie eine nicht-invasive Diagnostik ermöglichen. Unser Ansatz ist daher eine echte Innovation auf dem Gebiet“, sagt Roth, der auch im Exzellenzcluster PhoenixD neue optische Messtechniken für breite An-

wendungen z. B. in Medizin oder Umweltanalytik erforscht.

Das Verfahren bietet gleich mehrere Vorteile: Die „optische Biopsie“ könnte künftig das Skalpell bei der Diagnose ersetzen. Denn die Hautmale werden nur nicht-invasiv durch das Auflegen des Messgerätes auf die Haut gescannt. Die Entnahme einer Hautprobe und deren Analyse im Labor entfallen ebenso wie die Zeit der Ungewissheit, bis das Laborergebnis eintrifft. Künftig wissen die Ärztinnen und Ärzte sowie ihre Patientinnen und Patienten direkt nach dem Scan, ob es sich bei der Hautveränderung um einen bösartigen Tumor handelt oder nicht. Dadurch könnten die Kosten für überflüssige Gewebeuntersuchungen eingespart werden, denn derzeit sind 86 bis 95 Prozent der entnommenen Gewebeproben unauffällig bzw. gutartig.

Der neue Hautscanner arbeitet mit künstlicher Intelligenz. Dadurch kann die Diagnostik kontinuierlich verbessert werden. „Es ist unser Ziel, dass die Untersuchungen künftig nicht mehr ausschließlich von einem Arzt durchgeführt werden müssen, sondern auch von nicht-medizinischem Personal“, sagt Anatoly Fedorov Kukk, wissenschaftlicher Mitarbeiter im Projekt. „Wenn nur zehn Prozent der Melanome in einem früheren Stadium erkannt würden, könnte das den Krankenkassen Kosten in vielfacher Millionenhöhe pro Jahr einsparen“, schätzt Emmert und fügt hinzu: „Das

neue Gerät könnte auch für andere Hautkrankheiten eingesetzt werden und zu ganz neuen Ansätzen in der Therapiekontrolle führen.

Deutsches Krebsforschungszentrum **Gendefekt beeinflusst Tumorentwicklung in kindlichen Hirntumoren**

Medulloblastome sind die häufigsten bösartigen Hirntumoren bei Kindern. Die größte Gefahr ist, dass die Krebszellen rasch in die umliegenden Gewebe streuen können. Zwei Gendefekte tragen entscheidend zur Entstehung dieser Tumoren bei, wie Wissenschaftler am Hopp-Kindertumorzentrum Heidelberg (KITZ), am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und am National Institute of Neuroscience in Tokio herausfanden. Die Erkenntnisse sollen helfen, personalisierte Behandlungsstrategien für die jungen Patienten zu entwickeln.

Medulloblastome, bösartige Tumoren des Kleinhirns, machen beim Erwachsenen nur etwa ein Prozent aller Hirntumoren aus, sind aber die häufigsten bösartigen Hirntumoren bei Kindern. Vom Kleinhirn aus breiten sich Medulloblastome in das umliegende Gewebe aus und können über die Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit auch in andere Bereiche des zentralen Nervensystems streuen. Wegen des schnellen Wachstums bleibt Ärzten nicht viel Zeit, nach einer passenden Therapie zu suchen.

Im Hopp-Kindertumorzentrum Heidelberg

(KITZ) wird die Entstehung von Medulloblastomen intensiv erforscht, um neue Therapieoptionen zu entwickeln. „Die Entstehung von bösartigen Medulloblastomzellen hat genetische Ursachen und verläuft in mehreren Stufen“, erläutert Lena Kutscher, Junior-Gruppenleiterin am KITZ und am DKFZ. „Genetische Veränderungen bewirken zunächst, dass bestimmte Vorläufer-Nervenzellen sich übermäßig teilen und Wucherungen entstehen. Kommen weitere Mutationen hinzu, können daraus bösartige Tumorzellen werden, die in die umliegenden Gewebe streuen.“

Gemeinsam mit Kollegen vom National Institute of Neuroscience Tokio und St. Jude's Children's Hospital, USA, stieß das Forscherteam auf zwei entscheidende genetische Treiber bei der Entstehung von Medulloblastomen aus der Untergruppe Sonic Hedgehog-Medulloblastom (SHH). Das Gen BCOR gilt als sogenanntes Tumorsupressorgen, dessen Eiweißprodukt normalerweise die unkontrollierte Teilung genetisch geschädigter Zellen unterdrückt und dadurch die Entstehung von Tumoren verhindert. Frühere Studien zeigten bereits, dass BCOR bei acht Prozent der jungen Patienten mutiert ist oder teilweise aus dem Genom gelöscht wurde. Vor allem Jungen sind davon betroffen.

In Kombination mit einem weiteren Gendefekt, dem Verlust des Rezeptorgens Ptch1, ist das fehlerhafte BCOR-Protein schließlich ein

entscheidender Auslöser für die Entstehung der Hirntumoren in Mäusen: Mäuse, die beide Proteine nicht korrekt herstellen konnten, bildeten in allen Fällen Tumoren. Die Ursache dafür, so vermuten die Wissenschaftler, ist eine Fehlregulation des Wachstumshormons Igf2. Sowohl in Mäusen als auch in manchen menschlichen SHH-Tumoren mit fehlerhaftem BCOR-Eiweiß, so das Ergebnis der Forscher, war das bekannte Krebsgen Igf2 besonders aktiv.

„Unsere Studie hat einen für die Krebsentstehung entscheidenden Signalweg aufgedeckt, der durch BCOR-Mutationen beim SHH-Medulloblastom verursacht wird“, betont der Letztautor der Studie Daisuke Kawauchi, ehemals Gruppenleiter am KITZ und DKFZ und jetzt Arbeitsgruppenleiter am National Institute of Neuroscience Tokio. „Diese Erkenntnisse eröffnen uns neue Möglichkeiten, um personalisierte Behandlungsstrategien für Patienten mit und ohne diese Erbgutveränderungen entwickeln zu können.“

Diagnostik

Universitätsklinikum Jena

Prostata-Krebs: KI-basierte Diagnostik im MRT

FUSE-AI GmbH und Universitätsklinikum Jena entwickeln kostensparendes Assistenzsystem zur MRT-Diagnose von Prostatakrebs unter der



Nutzung von Deep-Learning-Methoden.

Nach Angabe des Robert Koch-Instituts ist das Prostatakarzinom mit rund 25 % aller diagnostizierten Krebserkrankungen die häufigste bei Männern in Deutschland. Jährlich erkranken etwa 60.000 neu an diesem Tumor. Das von den Krankenkassen getragene Screening ab dem 45. Lebensjahr sieht aktuell keine MRT-Untersuchungen - obgleich diese schonender für den Patienten sind und einen großen diagnostischen Zusatznutzen haben. Der Grund dafür liegt im hohen technischen und zeitlichen Aufwand des kostenintensiven Verfahrens. Angesichts der Häufigkeit der Erkrankung und der Vorteile der Bildgebung mittels MRT für die Diagnose stellt sich allerdings die Frage, ob und wie die erforderlichen Kapazitäten für einen umfangreicheren Einsatz des Verfahrens im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen geschaffen und finanziert werden können.

Die FUSE-AI GmbH und das Universitätsklinikum Jena (UKJ) starten deshalb jetzt eine Kooperation, die die Entwicklung und Validierung eines Deep-Learning-basierten Assistenzsystems zur Diagnose von Prostatakrebs zum Ziel hat. Dafür wollen die Partner ein MRT-Protokoll nutzen, das ohne Kontrastmittel auskommt. Der im Vergleich zu Standardmessungen verkürzte Messablauf konzentriert sich auf Parameter, die für die Beurteilung der Prostata notwendig sind. Dies soll aber nicht zulasten der diagnostischen Genauigkeit

gehen. „Als Assistenzsystem entwickeln wir eine KI-basierte Bildanalyse-Software, die den Radiologen während der Befundung mit relevanten Informationen versorgt“, so Matthias Steffen, Geschäftsführer der FUSE-AI GmbH in Hamburg.

Die Vorteile einer solchen kontrastmittelfreien Prostata-Bildgebung lägen nicht nur in der Kostenersparnis für das Gesundheitssystem und der Zeitersparnis für den untersuchenden Arzt. „Für die Patienten verringert sich das gesundheitliche Risiko, wenn wir auf die Kontrastmittel verzichten können“, betont Prof. Dr. Tobias Franiel, Leiter der onkologischen und uroradiologischen Bildgebung im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie am UKJ und zugleich klinischer Leiter des Projektes.

Gesellschaft Deutscher Chemiker e. V. **Vervielfältigung und Bildgebung von Mikro-RNA als Biomarker für Tumore**

Ein guter Indikator für Funktionsstörungen in lebenden Zellen ist die Veränderung in der RNA-Expression, und die sogenannte Micro-RNA (miRNA) gilt als spezifischer Biomarker für karzinogene Zellen. Einem Team von Wissenschaftlern aus China ist es gelungen, miRNA in lebenden Tumorzellen für die biologische Bildgebung zu vervielfältigen. Wie sie in der Zeitschrift Angewandte Chemie berichten, stützt sich ihr miRNA-Testsystem auf einem robu-

ten zellulären autokatalytischen Biokreislauf, der durch synthetische DNA und Nanopartikel ausgelöst wird.

Krebs noch vor der sichtbaren Tumorentstehung nachzuweisen, ist eines der langjährigen Ziele in der Medizin. Einer der Biomarker für die Kanzerogenität einer Zelle ist das RNA-Expressionsmuster – genauer gesagt die Veränderung der RNA-Expression, die den zellulären Stoffwechsel entarten lässt. Es gibt viele Arten RNA, von denen eine kurze, nicht kodierende RNA-Sorte namens miRNA die Übersetzung der im Zellkern kodierten Erbinformation in Protein fördert oder hemmt. Der Nachweis von einer veränderten miRNA-Expression sollte also die Entartung von Zellen zuverlässig anzeigen.

Eine bestimmte miRNA nachzuweisen, ist jedoch schwierig, da sie in der Zelle nur in winzigen Mengen vorhanden ist und deshalb vielfältigt und für mit einem Signalstoff, z. B. einem Fluoreszenzfarbstoff, verknüpft werden muss, um erkennbar zu werden. Ein Wissenschaftlerteam der Universität Wuhan (China) hat unter der Leitung von Fuan Wang einen geeigneten Mechanismus zur Vervielfältigung/ zum Nachweis von miRNA entdeckt, der auf einem durch synthetische DNA in Gang gesetzten autokatalytischen Biokreislauf beruht und mit einem starken Fluoreszenzsignal die Tumorzellen anzeigt.

Die RNA wird normalerweise im Zellkern synthetisiert und zum Zytoplasma transportiert, wo sie die genetische Information übermittelt. Wenn jedoch synthetische DNA im Zytoplasma vorhanden ist, kann die RNA an eine passende Nukleotidsequenz des DNA-Strangs binden, was zum Beispiel bei der antiretroviralen Behandlung ausgenutzt wird, um die virale RNA-Expression zu unterdrücken. Wang und seine Mitarbeiter taten das Gegenteil. Mit einem zur miRNA passenden synthetischen DNA-Strang (DNAzym) lösten sie einen autokatalytischen Amplifikationskreislauf aus, um DNA-miRNA-Stränge zu bilden. Diese zusammengesetzten Stränge wuchsen weiter und bildeten sogenannte DNAzym-Nanodrähte, auf denen ein Fluoreszenzfarbstoff angebracht war.

Nach Verabreichung des DNAzym-Testkits beobachteten die Autoren bei einem Mausmodell helle Fluoreszenz, wo es gerade einen Tumor entwickelte.

Um das DNAzym in die Tumorzellen zu bringen, verwendeten die Wissenschaftler Nanopartikel – winzige Päckchen, die Medikamente und andere molekulare Fracht zu den Zellen transportieren – aus wabenartigem Mangan-dioxid. Diese Zusammensetzung und Architektur habe den Vorteil, dass das Partikel in der Zelle durch Glutathion, eine in Tumorzellen reichlich vorhandene Substanz, leicht aktiviert werden kann. Ein weiterer Vorteil sei, dass die Nanopartikel Mangan-Ionen freisetzen, die

den selbstverstärkenden DNAzym-Biokreislauf aufrechterhalten.

Die Wissenschaftler betonen, dass ihr selbstverstärktes bildgebendes Nachweissystem als leistungsfähiges Werkzeug zur Visualisierung von Tumorzellen mit Biomarkern weiterentwickelt werden kann. Das ist deshalb besonders vielversprechend, da viele unterschiedliche miRNAs gezielt zur Untersuchung von verschiedenen Krebsarten oder anderen Funktionsstörungen von biologischen Zellen eingesetzt werden können.

Therapie

Nationales Centrum für Tumorerkrankungen
Computerassistierte Chirurgie: Vorhersagen, wann Klammer und Schere gebraucht werden

Wissenschaftler am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC) und am Zentrum für taktiles Internet mit Mensch-Maschine-Interaktion (CeTI) der TU Dresden haben mithilfe künstlicher Intelligenz erstmals eine Methode entwickelt, mit der Computer die Nutzung chirurgischer Instrumente vor deren Einsatz vorhersehen können. Sie verwendeten dafür ein neuronales Netz, das sie mit einem spezifischen Anforderungsprofil versahen und mit Videos von realen Operationen trainierten.

Die Fähigkeit intelligenter Softwarelösungen,

Ereignisse im Operationssaal zu erkennen und zu interpretieren, ist eine wichtige Voraussetzung, um dem OP-Team situationsbezogene Assistenzfunktionen – beispielsweise durch Roboter – bereitstellen zu können. Die Ergebnisse ihrer Untersuchung stellten die Wissenschaftler im Rahmen der International Conference on Medical Image Computing & Computer Assisted Intervention (MICCAI) vor.

Im Operationssaal der Zukunft werden computerbasierte Assistenzsysteme eine deutlich größere Rolle spielen als heute. Sie sollen Arbeitsabläufe einfacher und sicherer machen. „Möglich sind solche Unterstützungsfunktionen allerdings nur, wenn Computer in der Lage sind, wichtige Ereignisse im OP zu antizipieren und zur richtigen Zeit die richtigen Informationen bereitzustellen“, erklärt Prof. Stefanie Speidel, Leiterin der Abteilung Translationale Chirurgische Onkologie am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC). Ein System, das die Nutzung bestimmter chirurgischer Instrumente vorhersehen kann, ist beispielsweise eine wichtige Voraussetzung für den Einsatz autonomer Robotersysteme, die einfache Teilaufgaben im OP wie das Absaugen von Blut übernehmen könnten. Zudem könnte es früh vor Komplikationen warnen, wenn diese mit dem Einsatz eines bestimmten Instruments verknüpft sind oder die Effizienz bei der Vorbereitung von Instrumenten erhöhen. „Wir verfolgen allerdings nicht die Vision, den Chirurgen durch



einen Roboter oder andere Assistenzen zu ersetzen. Die intelligenten Systeme sollen lediglich eine helfende Hand sein und den Arzt und das gesamte OP-Team entlasten“, sagt Prof. Jürgen Weitz, geschäftsführender Direktor am NCT/UCC und Direktor der Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Dresden.

Wissenschaftlern am NCT/UCC und am CeTI ist es nun erstmals gelungen, eine Methode zu entwickeln, mit der Computer lernen können, den Einsatz chirurgischer Instrumente situationsbezogen wenige Minuten vor deren tatsächlichem Gebrauch vorherzusagen. Sie nutzten hierfür ein künstliches neuronales Netz, das als Teilgebiet der Künstlichen Intelligenz die Fähigkeit des Menschen nachahmt, anhand von Beispielen zu lernen. Den intelligenten Algorithmus versahen sie mit folgender mathematisch formulierten Aufgabenstellung: Ausgehend von der kontinuierlichen Analyse der Video-Bilder einer Operation soll die Nutzung bestimmter Instrumente wenige Minuten vor deren Einsatz angezeigt werden. In den dazwischenliegenden Zeitintervallen, in denen das jeweilige Instrument nicht genutzt wird, soll das neuronale Netz lernen, nicht zu reagieren. Anschließend trainierten sie das neuronale Netz mit 60 Videos von Gallenblasenentfernungen, die standardmäßig über ein optisches Instrument (Laparoskop) im Bauchraum aufgenommen wurden. In diesen Videos war das Auftreten von fünf ver-

schiedenen Instrumenten markiert.

Geringer Aufwand verspricht Praxistauglichkeit

An 20 weiteren Videos musste das Neuronale Netz dann sein Wissen ohne entsprechende Markierungen unter Beweis stellen. Die Wissenschaftler konnten hierbei zeigen, dass das System wichtige Lernfortschritte erzielt hatte und die Instrumentennutzung vielfach korrekt vorhersagen konnte. Auch im Vergleich mit anderen Herangehensweisen zeigte die Methode vielversprechende Resultate. Dies ist auch deshalb bemerkenswert, da der gewählte Ansatz im Vergleich zu anderen Herangehensweisen deutlich anwendungstauglicher ist und zugleich die Lösung komplexer Aufgaben ermöglicht. So setzen bereits bestehende Forschungsansätze zur Vorhersage von Ereignissen aus Video-Daten vielfach auf engmaschige manuelle Markierungen in den Trainings-Daten. Ein Aufwand, der bei langen Operations-Videos in der Praxis nicht leistbar wäre. Andere Methoden nehmen den Zeitpunkt des Ereignisses als gegeben an. Das Netz hat dann lediglich die Aufgabe, zwischen verschiedenen möglichen Ereignissen zu entscheiden. „Wir konnten hingegen zeigen, dass ein künstliches neuronales Netz mit spezifischen Anpassungen und einer geeignet formulierten mathematischen Aufgabenstellung in der Lage ist, mit geringem Markierungsaufwand sinnvolle Aussagen über die Art des zu wählenden Instruments und den zeitlichen Horizont der Anwendung zu

treffen“, sagt Erstautor Dominik Rivoir von der Abteilung Translationale Chirurgische Onkologie am NCT/UCC.

Künstliche Neuronale Netze in der Medizin

In vielen Bereichen unseres Lebens zählen Leistungen künstlicher neuronaler Netze heute schon selbstverständlich zu unserem Alltag, beispielsweise bei Produktempfehlungen auf Online-Verkaufsplattformen oder automatischer Bilderkennung auf Social Media. Die Netze sind in der Lage, Informationen aus Bilddaten zu extrahieren. Durch das Training mit großen Bild- oder Videomengen lernen sie, Muster in Bildern zu erkennen, um eine vorgegebene Aufgabe zu lösen. Die Entscheidungsfindung innerhalb des mathematischen Systems ist hierbei jedoch häufig so komplex, dass sie sich vom Menschen kaum noch nachvollziehen lässt. Gerade bei medizinischen Anwendungen sollen die Entscheidungen des Computers aber möglichst transparent sein, um mögliche Fehler und potenzielle Auslöser für die Entscheidungsfindung nachvollziehen zu können. Die Wissenschaftler wählten daher ein sogenanntes Bayessches Netz, das es ermöglicht, für jede Teilentscheidung zu messen, mit welchem Grad an Unsicherheit das Netz die jeweilige Aussage trifft. Das ermöglicht es, Bildmerkmale zu identifizieren, die ein Netz mit so hoher Sicherheit erkennen kann, dass diese zum Beispiel als Ausgangspunkt für eine Assistenzfunktion genutzt werden können. In

der vorliegenden Untersuchung interpretierte das Netz beispielsweise das Auftauchen eines Clips zum Abklemmen eines Blutgefäßes mit hoher Sicherheit als Merkmal, um den kurz darauf erfolgenden Einsatz einer Schere vorherzusagen.

Die Wissenschaftler wollen die Methode nun verfeinern und das Neuronale Netz mit weiteren Datensätzen füttern. Ein Fokus liegt auf Operations-Videos, in denen vermehrt stärkere Blutungen zu sehen sind. Anhand der Bilddaten soll das Netz noch besser lernen, wann Blutungen mittels eines speziellen Instruments abgesaugt werden müssen. Dies könnte künftig als Basis dienen, um den Einsatz eines robotergeführten Sauginstruments zeitlich zu steuern oder Komplikationen vorherzusagen.

Gesellschaft Deutscher Chemiker e. V. **Kombinatorische Krebs therapie: Vernichtung von Tumorzellen durch zwei synergistische Wirksysteme in einer Nanokapsel**

Auf der Suche nach Wirkstoffen gegen Krebs stehen immer häufiger Kombinationstherapien im Mittelpunkt. Wissenschaftler aus Deutschland und China haben jetzt Chemotherapie mit photodynamischer Therapie kombiniert. Alle Wirkstoffe werden in einer Nanokapsel mit Proteinhülle verkapselt und gemeinsam zum Tumor gebracht. Dort löst die Bestrahlung mit Licht eine Ereigniskaskade aus, die letztlich

die Krebszellen absterben lässt.

Verschiedene Krebsmedikamente haben unterschiedliche Wirkmechanismen. So stoppen DNA-schädigende Substanzen das Tumorstadium. Photodynamische Wirkstoffe erzeugen hingegen reaktive Sauerstoffspezies (ROS), wenn sie mit Licht bestrahlt werden. Die ROS setzen den Zellorganellen so zu, dass die Zelle in den programmierten Zelltod getrieben wird.

Einige Krebsarten haben jedoch Resistenzen entwickelt. Das Chemotherapeutikum kann nicht mehr in die Zelle eindringen, oder die Zellen reparieren die beschädigten DNA-Stränge zu rasch. Um Krebsmedikamente wirksamer zu machen, haben Forscher um Katharina Landfester und ihre Kollegen vom Max-Planck-Institut für Polymerforschung in Mainz und von der Dalian University of Technology (China) ein Chemotherapeutikum mit einem photodynamischen System kombiniert. Alle Wirkstoffe verpackten sie in einer Nanokapsel.

In festen Tumoren ist eine photodynamische Therapie wegen des geringen Sauerstoffgehalts häufig weniger wirksam. Weniger Sauerstoff bedeutet auch weniger ROS. Deshalb setzten die Wissenschaftler ein modifiziertes System ein, das den Sauerstoff zumindest teilweise recycelt. Hier erzeugt ein Fotosensibilisator nach Bestrahlung ROS, die Zellenzyme in Wasserstoffperoxid umwandeln. Ein Reagenz namens

Fenton-Reagenz – im Wesentlichen hoch oxidiertes Eisen – wandelt dann das Wasserstoffperoxid wieder in aktive ROS und Sauerstoff um.

Alle drei Reagenzien (das Chemotherapeutikum Cisplatin, den Fotosensibilisator und das Fenton-Reagenz) in einer Nanokapsel zusammenzubringen, sei nicht einfach gewesen, sagten die Autoren. Cisplatin ist in Wasser schlecht löslich, während sich Ovalbumin, aus dem die Nanokapsel besteht, im organischen Lösungsmittel nicht löst. Mit einer Miniemulsionstechnik kombinierten die Wissenschaftler schließlich alle Reagenzien in einem Lösungsmittelgemisch und umschlossen sie mit einer Hülle aus Ovalbumin. Mit einem Copolymer auf Basis von Polyethylenglykol stabilisierten sie das Ovalbumin und machten es emulgierfähig.

Wie die Wissenschaftler durch Tests mit Tumorzelllinien herausfanden, drangen die Nanokapseln in die Zellen ein, setzten ihre Ladung frei und entwickelten bei Bestrahlung mit rotem Licht ROS. Das kombinierte Therapeutikum tötete auch cisplatin-resistente Zellen oder Zellen mit besonders niedriger Sauerstoffkonzentration ab.

Die Wirkstoffkombination stoppte in lebenden Mäusen das Tumorstadium. Den Autoren zufolge sammelten sich die Reagenzien im Gewebe an und ließen die Tumore mit der Zeit

schrumpfen, ohne gesundes Gewebe oder andere Organe zu beeinträchtigen.

Wichtig sei es vor allem, dass die Reagenzien verkapselt zum Tumor kommen und synergistisch wirken, so die Autoren. Ein einziges Mittel oder eine Zweierkombination habe viel weniger Wirkung gezeigt als die Kombination. Ähnliche synergistische Plattformen könnten in zukünftigen Therapiesettings eine wichtige Rolle spielen, meinen sie.

Ludwig Boltzmann Gesellschaft

Es wird eng: Wie Krebszellen aus Tumoren flüchten

Körperzellen versuchen zu entkommen, wenn sie in dichtem Gedränge vieler Zellen „eingekesselt“ werden. Ein Wissenschaftler der St. Anna Kinderkrebsforschung hat gemeinsam mit Kolleginnen und Kollegen entdeckt, dass der Zellkern eine Art „Fluchtreflex“ auslöst, um die Zelle zu befreien. Dieser Reflex wird aktiviert, sobald der von außen ausgeübte Druck den Zellkern zu sehr komprimiert. Diese neue Erkenntnis könnte dazu beitragen, die metastatische Ausbreitung von Tumoren und das Ansprechen auf die Behandlung vorherzusagen. Diese neuen Forschungsergebnisse wurden im weltweit renommierten Fachjournal Science veröffentlicht.

Wie der Mensch, so schützen auch die Zellen im menschlichen Körper ihren persönlichen

Raum. Sie scheinen zu wissen, wie viel Platz sie brauchen. Wird es zu eng, versuchen die meisten Zellen, sich mehr Raum zu verschaffen. An dem Mechanismus, der es Zellen ermöglicht, dichtem Gedränge zu entgehen, dürfte ein bisher unerkannter Akteur beteiligt sein - der Zellkern. Das haben Forscherinnen und Forscher der St. Anna Kinderkrebsforschung Wien, des King's College London, des Institute Curie Paris und der ETH Zürich Basel in ihrer aktuellen Arbeit gezeigt.

Körperzellen schützen ihren „persönlichen Raum“

Der menschliche Körper besteht aus Billionen von Zellen, die in begrenztem Raum wachsen, was häufig zu einer Zellverdichtung führt. Diese Verdichtung spitzt sich zu, wenn Zellwachstum und -proliferation während der Tumorbildung außer Kontrolle geraten. Dadurch sind die beteiligten Zellen Druckbelastungen aus ihrer Mikroumgebung ausgesetzt. Aber wie kommen Tumorzellen mit dem Platzmangel und den Druckbelastungen zurecht? Bei der Beantwortung dieser Frage stellten die Forscherinnen und Forscher fest, dass Zellen in der Lage sind, die Kompression der Umgebung wahrzunehmen.

Um das zu bewerkstelligen, nutzen Zellen ihre größte und rigideste Untereinheit, den Zellkern. Wenn Zellen so stark zusammengedrückt werden, dass der Kern physisch deformiert



wird, entfalten sich die Kernmembranen und dehnen sich aus. Diese Veränderungen werden von spezialisierten Proteinen erkannt und aktivieren die zelluläre Kontraktion. Diese Fähigkeit, kontraktile Kräfte zu entwickeln, hilft der Zelle, sich in einem „Fluchtreflex“-Mechanismus aus ihrer komprimierenden Mikro Umgebung herauszudrücken. Daher schlussfolgert das Forscherteam, dass der Zellkern als Messregler fungiert. Er ermöglicht es lebenden Zellen, ihren persönlichen Raum zu messen und spezifische Reaktionen auszulösen, sobald ihr persönlicher Raum über ein bestimmtes Maß eingeschränkt wird.

Fettarme Kost, um Schwächen im Krebs-Stoffwechsel anzugreifen?

Wie die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in der Arbeit beschreiben, ist die Ca^{2+} -abhängige Phospholipase cPLA2 ein Protein, das die Dehnung der Kernmembran bei Kompression der Zelle wahrnimmt. Erstautor Dr. Alexis Lomakin betont, dass cPLA2 ein mit Medikamenten angreifbares Ziel darstellt. „Pharmazeutische Unternehmen testen derzeit niedermolekulare Inhibitoren von cPLA2. Basierend auf unseren Daten könnte die Herunterregulierung der cPLA2-Aktivität in Tumorzellen deren Fähigkeit beeinträchtigen, dem Primärtumor zu entkommen und an entfernte Stellen zu metastasieren“, erklärt Lomakin.

cPLA2-Inhibitoren verhindern die Produktion von Arachidonsäure (ARA), was sich in der Folge auf die Zellwanderung, das Wachstum und das Überleben der Zellen auswirkt. Zellen können ARA jedoch auch aus ihrer Umgebung gewinnen. Die westliche Ernährung ist zum Beispiel eine potente Quelle für Omega-6-Fettsäuren wie ARA. Die Einschränkung der Fettzufuhr über die Nahrung und die Aufnahme von Omega-3- anstelle von Omega-6-Fettsäuren könnte mit cPLA2-Inhibitoren synergistisch wirken, um das Entkommen von Tumorzellen aus überfüllten Gebieten einzuschränken. „Die Prüfung dieser Hypothese ist eine sehr spannende Aufgabe in unserer zukünftigen Forschung“, resümiert Lomakin.

Potenzieller prädiktiver Marker für Chemo-Resistenz

Überraschend war es, den Zellkern als einen aktiven Akteur zu identifizieren, der mechanische Einflüsse von außen schnell in biochemische Signale oder StoffwechsellLeistungen übersetzt. Bisher wurde der Zellkern als passiver Speicher für genetisches Material betrachtet. „Wir sind sehr gespannt, was als Nächstes kommt“, sagt Lomakin. Seiner Meinung nach könnte die Messung starker Kerndeformationen das Metastasierungspotenzial und die Resistenz gegen Chemo- und Immuntherapie vorher-sagen.

Paul Scherrer Institut

Strahlentherapie: Neues Verfahren für ultraschnelle Tumor-Therapie

Erstmals haben Forschende am Zentrum für Protonentherapie des Paul Scherer Instituts PSI in der Schweiz eine ultraschnelle, hoch dosierte Bestrahlung mit Protonen getestet. Dieses neue, experimentelle FLASH-Verfahren könnte die Strahlentherapie von Krebs revolutionieren und Patienten viele Wochen der Behandlung ersparen.

Blitze beeindruckend in der Natur durch ein kurzes, starkes Leuchten und eine hohe Energieentladung. FLASH – der englische Begriff für Blitz – steht auch in der Strahlenmedizin für eine ultrakurze und hoch dosierte, einmalige Bestrahlung und könnte künftig den Patienten viele Wochen an Behandlung ersparen. Am Zentrum für Protonentherapie ZPT testen PSI-Forschende deshalb, ob FLASH auch für die Protonenbestrahlung mit der am PSI entwickelten Spot-Scanning-Technik geeignet ist. Für ihre Experimente arbeiten Damien Weber, Leiter und Chefarzt des ZPT, und sein Team am PSI mit dem Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) in Lausanne zusammen. Dort wurde mit einer Genehmigung der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) der bislang einzige Patient weltweit im FLASH-Verfahren bestrahlt, um einen bösartigen Tumor in der Haut zu heilen. Anders als das PSI verwenden die Forschenden

am CHUV Elektronenstrahlen. Diese eignen sich ausschließlich für sehr oberflächlich liegende Tumore. Demgegenüber erreichen die am PSI verwendeten Protonen auch tief im Körperinneren liegende Tumore und lassen sich exakt an der Stelle im Körper stoppen, wo sie ihre maximale Wirkung auf die Krebszellen entfalten sollen.

Kurz und heftig

„Wenn wir die hohe Präzision und die gute Wirkung der Protonentherapie mit einer FLASH-Bestrahlung erreichen, ohne gesundes Gewebe zu schädigen, wäre dies ein Riesenfortschritt“, sagt Damien Weber. Behandlungen könnten damit viel kürzer und weniger belastend für Patienten werden. „Wenn das Prinzip funktioniert, müssten die Patienten nur wenige Male zur Bestrahlung kommen, idealerweise nur ein bis fünf Mal. Die frei werdenden Behandlungsplätze würden anderen Krebskranken zur Verfügung stehen.“ Wegen der extrem kurzen Bestrahlung lasse sich mit der FLASH-Technik selbst Gewebe in der Lunge behandeln, das bei jedem Atemzug seine Lage verändere. Bevor das Verfahren allerdings technisch so ausgereift ist, dass es bei Patienten routinemäßig zum Einsatz kommen kann, braucht es noch viele Jahre an technischer Entwicklung und sehr viele Tests. Bei FLASH wird eine Strahlendosisrate von bis zu 1000 Gray pro Sekunde verwendet, dies ist eine etwa hundertmal höhere Strahlendosis pro Sekunde gegenüber

den sonst üblichen Behandlungen. Das zerstört zwar die Tumorzellen sehr effektiv. „Wir brauchen aber zuallererst Beweise, dass Protonenbestrahlung mit der FLASH-Technik gesundes Körpergewebe nicht schädigt“, so Weber.

In ihren Experimenten wollen die PSI-Forschenden deshalb die maximal mögliche Intensität des Strahls nutzen und diese ohne Verluste auf biologisches Gewebe richten, das weniger als ein Millimeter dick ist. Dafür hat Teilchenphysikerin Serena Psoroulas mit ihrem Team die Einstellungen für die Strahlführung in einer früheren Behandlungsstation für Protonentherapie des PSI, die sogenannte Gantry 1, optimiert.

Starker Partner

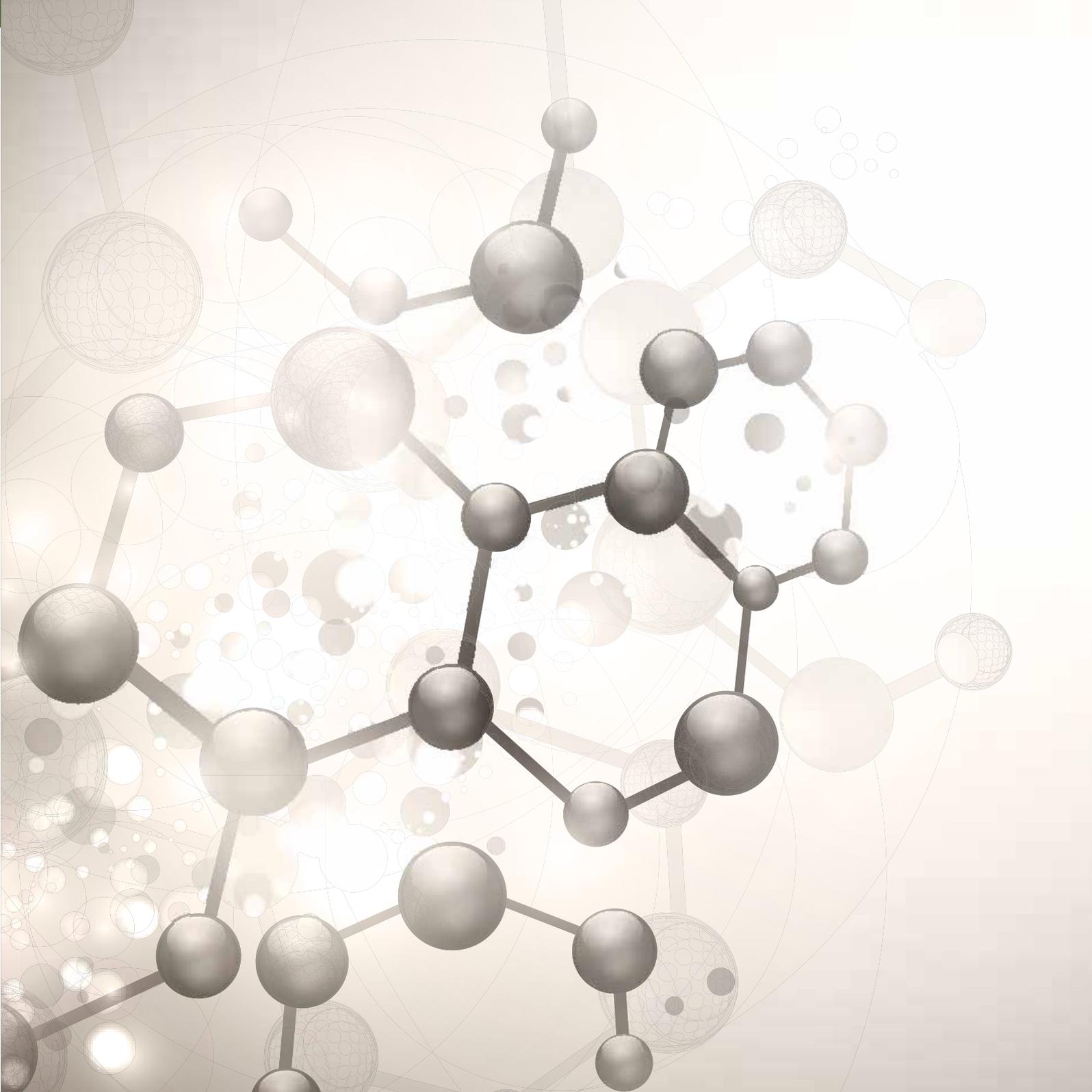
Bislang haben die Forschenden zwei Serien von Experimenten mit der FLASH-Technik am PSI durchgeführt. Dafür arbeitet das Team von Weber eng mit der Strahlenbiologin Marie-Catherine Vozenin und ihrem Team vom CHUV zusammen. Sie bestrahlen parallel und zeitgleich mit Protonen am PSI und mit Elektronenstrahlen am CHUV. Anschließend wird im radiobiologischen Labor des CHUV analysiert, welche Auswirkungen die FLASH-Bestrahlung auf das biologische Gewebe hat. Die Forschenden am PSI schätzen die starke Partnerschaft mit dem CHUV besonders. Deshalb sind auch beide Institutionen Teil eines Konsortiums, das sich der Erforschung der FLASH-Therapie für den Einsatz an Patienten verschrieben hat.

Goethe-Universität Frankfurt am Main Neuer Wirkstoff: Ein Schredder für den Krebs

Wissenschaftler der Universitäten Würzburg und Frankfurt haben einen neuen Wirkstoff zur Behandlung von Krebs entwickelt. Die Substanz zerstört ein Protein, das die Krebsentwicklung in Gang setzt.

Der Bösewicht in diesem Drama trägt einen hübschen Namen: Aurora – lateinisch für die Morgenröte. In der Welt der Biochemie steht Aurora (präziser: Aurora-A-Kinase) allerdings für ein Protein, das viel Schaden anrichtet. Dort ist schon seit Langem bekannt, dass Aurora häufig am Anfang einer Krebserkrankung steht. Es gibt den Anstoß für die Entwicklung von Leukämien und vielen Kindertumoren wie beispielsweise Neuroblastomen.

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Universitäten Würzburg und Frankfurt haben jetzt einen Wirkstoff entwickelt, der Aurora ausschalten kann. Federführend daran beteiligt waren Dr. Elmar Wolf, Forschungsgruppenleiter am Biozentrum der Julius-Maximilians-Universität Würzburg (JMU), und Professor Stefan Knapp, Medizinalchemiker an der Goethe-Universität Frankfurt. In der neuesten Ausgabe der Fachzeitschrift *Nature Chemical Biology* haben die Forscher die Ergebnisse ihrer Arbeit veröffentlicht.



Tumorauslösende Proteine zum Verschwinden bringen

„Krebserkrankungen entstehen in der Regel durch tumorerzeugende Proteine“, erklärt Elmar Wolf. Weil Krebszellen von diesen Proteinen mehr herstellen als normale Zellen, befördert das die Dynamik zusätzlich. Ein üblicher Therapieansatz sieht deshalb vor, die Funktion dieser Proteine mit Arzneistoffen zu hemmen. „Die Proteine sind dann zwar immer noch da, funktionieren aber nicht mehr so gut. Somit können die Tumorzellen bekämpft werden“, so der Biochemiker.

Die Entwicklung dieser Hemmstoffe ist aber schwierig und war bislang nicht für alle tumorauslösenden Proteine erfolgreich. Häufig haben sie im klinischen Einsatz nicht die gewünschten Ergebnisse gezeigt. Der Traum vieler Wissenschaftler sieht deshalb so aus: Einen Arzneistoff zu entwickeln, der die tumorauslösenden Proteine nicht nur hemmt, sondern komplett zum Verschwinden bringt. Ein vielversprechender Ansatz auf diesem Weg könnte eine neue Wirkklasse von Substanzen sein, die den wissenschaftlichen Namen „PROTAC“ tragen.

Krebszellen sterben im Reagenzglas

„Wir haben einen solchen PROTAC für Aurora entwickelt“, sagt Elmar Wolf. Zusammen mit seinem Team und insbesondere seinem Doktoranden Bikash Adhikari konnte er zeigen, dass

dieser PROTAC das Aurora-Protein in Krebszellen komplett abbaut. Krebszellen, die im Labor kultiviert wurden, starben daraufhin ab.

Die Wirkweise dieser Substanz beschreibt Wolf so: „Der Tumor braucht bestimmte tumorauslösende Proteine, die man sich wie Seiten in einem Buch vorstellen kann. Unsere PROTAC-Substanz reißt nun die Seiten ‚Aurora‘ heraus und vernichtet sie mithilfe der Protein-Abbau-Maschinerie, die jede Zelle besitzt, um alte und kaputte Proteine abzubauen“. PROTAC „schreddere“ also quasi das Aurora-Protein, bis am Ende nichts mehr von ihm zurückbleibt.

Weitere Arbeiten sind erforderlich

Professor Stefan Knapp vom Institut für Pharmazeutische Chemie der Goethe-Universität ergänzt: „Die Aurora-A-Kinase kommt zum Beispiel in Brustkrebstumoren in viel größeren Konzentration vor als in gesundem Gewebe und sie spielt wohl auch beim Prostatakrebs eine Rolle. Eine Blockade der Aurora-A-Kinase-Aktivität ist nicht erfolgversprechend – so hat es bisher noch keiner der vielen klinisch getesteten Hemmstoff-Kandidaten in die klinische Zulassung geschafft. Mit unserer PROTAC-Variante inhibieren wir die Aurora-A-Kinase über einen anderen, sehr effektiven Wirkmechanismus, der neue therapeutische Möglichkeiten eröffnen könnte. Im nächsten Schritt werden wir daher die Wirksamkeit und Verträglichkeit im Tierversuch testen.“

Gynäkologische Tumore minimal-invasiv und roboter-assistiert operieren

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung, an der Frauen in Deutschland erkranken.¹ Zudem gibt es zahlreiche andere bösartige gynäkologische Tumore, die so gut wie jeden Bereich des weiblichen Fortpflanzungsapparates befallen können – beispielsweise Gebärmutterkrebs (Endometriumkarzinom), Gebärmutterhalskrebs (Zervixkarzinom) und Eierstockkrebs (Ovarialkarzinom). Diese Tumorarten gehen jeweils von einem anderen Ursprungsgewebe aus und unterscheiden sich hinsichtlich der Diagnose und Therapie.



Abhängig von der Art der Krebserkrankung und davon, wie weit diese fortgeschritten ist, empfiehlt der Arzt möglicherweise eine Chemotherapie, eine Immuntherapie, eine Hormontherapie, eine Strahlentherapie, eine Operation zur Entfernung des betroffenen Organs und der Lymphknoten oder eine Kombination bestimmter Optionen.

Patientinnen können mit ihrem Arzt diese Entscheidungen besprechen und entscheiden, welcher Behandlungsansatz für sie der richtige ist. Vor der Behandlung gibt es viele Entscheidungen zu treffen. So bestehen beispielsweise unterschiedliche Möglichkeiten, den chirurgischen Eingriff durchführen zu lassen. Sowohl die Operation als auch die medikamentöse Therapie sollten im Vorfeld zusammen mit dem behandelnden Arzt sorgfältig besprochen werden; manchmal möchten Patientinnen auch eine Zweitmeinung einholen. Grundsätzlich gibt es verschiedene operative Ansätze, die der Patientin je nach Ursprung und Stadium der Krebserkrankung angeboten werden könnten:

1. Offene Operation

Die offene Operation ist der ursprüngliche Zugangsweg. Der Arzt setzt hierbei einen langen Schnitt durch Haut und Gewebe, um den Bauchraum direkt einzusehen und den Tumor, anderes Gewebe und die Lymphknoten zu entfernen.

2. Laparoskopische Operation

Die Alternative zu einer offenen Operation ist das minimalinvasive Vorgehen. Bei der sogenannten laparoskopischen Operation macht der Operateur einige kleine Schnitte im Bauchraum, durch die die Instrumente eingeführt werden. Der Operateur schiebt dabei eine kleine Kamera, das Endoskop und die Operationsinstrumente in die Öffnungen. Das Bild der Kamera wird dabei auf einen Monitor übertragen, über den der Arzt in das Innere des Bauchraumes schauen kann. Die Instrumente werden vom Operateur von außen per Hand gesteuert. Dieses Vorgehen wird auch

„Schlüsselloch-Operation“ genannt.

3. Roboter-assistierte Operation

Bei der roboter-assistierten Operation handelt es sich auch um eine minimalinvasive Operation, die ebenfalls durch kleine Öffnungen durchgeführt wird. Der Arzt sitzt dabei, nachdem die Zugangswege gesetzt wurden, an einer Steuerkonsole und steht nicht direkt am Operationstisch. Die Konsole befindet sich im Operationsraum unmittelbar in der Nähe des Operationstischs. Der Operateur schaut in der Konsole auf einen Bildschirm, der das Operationsfeld im Bauchinneren um ein Vielfaches (meist 10 x) vergrößert und in 3D-HD zeigt. Durch die räumliche Wahrnehmung kann der operierende Arzt präzise einschätzen, wo er Schnitte setzen muss, kann die vorhandenen Strukturen identifizieren und findet sich in der Anatomie gut zurecht. Er steuert über die Konsole die Instrumente am Operationstisch. Die Bewegungen seiner Hände, Handgelenke und Finger werden dabei in Echtzeit in präzise Bewegungen der chirurgischen Instrumente übertragen, die an drei oder vier Roboterarmen befestigt sind. Die Instrumente lassen sich in mehr Freiheitsgraden rotieren, als es die menschliche Hand vermag, und das natürliche Zittern des Operateurs wird herausgefiltert. Eines der meist genutzten roboter-assistierten Chirurgesysteme ist das da Vinci-Chirurgesystem, mit dem schon über sieben Millionen Eingriffe weltweit durchgeführt wurden.

Ursprünglich wurde das roboter-assistierte da Vinci-Chirurgesystem im Bereich der Urologie ein-

gesetzt, hier vor allem für Operationen bei Prostata- und Nierenkrebs. Das System wurde über 20 Jahre kontinuierlich weiterentwickelt und hat sich längst auch bei zahlreichen anderen chirurgischen Eingriffen etabliert. Es wird von vielen Krankenhäusern weltweit bei verschiedensten Eingriffen und Indikationen erfolgreich angewendet. Auch in Sachsen werden komplexe Eingriffe – beispielsweise an der Speiseröhre, der Bauchspeicheldrüse und natürlich bei gynäkologischen Erkrankungen – mit dem da Vinci-Chirurgesystem durchgeführt.

Roboter-assistierte Operationen in Dresden und Leipzig

Sowohl an der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde der Uniklinik in Leipzig als auch an der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Uniklinik in Dresden können gutartige sowie bösartige gynäkologische Tumore (unter anderem Endometriumkarzinome) roboter-assistiert operiert werden.



Prof. Dr. Bahriye Aktas

Mit Prof. Dr. Bahriye Aktas und Prof. Dr. Pauline Wimberger gibt es in diesen Kliniken zwei laparoskopisch sehr versierte Ärztinnen mit erfahrenen Teams, die ihr Wissen in der roboter-assistierten Chirurgie zur Anwendung bringen. „Prinzipiell kommen alle Frauen für eine roboter-assistierte minimalinvasive Operation infrage, bei denen auch klassische minimalinvasive Eingriffe durchgeführt werden können. Vor allem aber bei einem hohen Body-Mass-Index, also starkem Übergewicht, spielt in meiner Arbeitspraxis die Technologie ihre

Vorteile aus“, schildert Prof. Aktas. Mit dem roboter-assistierten Chirurgesystem können normalgewichtige, aber auch stark übergewichtige Patientinnen minimalinvasiv und damit sehr schonend operiert werden. Prof. Wimberger ergänzt: „Ganz besonders bei extremer Adipositas hat in meinem Arbeitsalltag die roboter-assistierte Chirurgie einen hohen Stellenwert in der Gynäkologie, da hier wegen einem erhöhten Risiko für



Prof. Dr. Pauline Wimberger

Wundheilungsstörungen ein großer Bauchschnitt vermieden werden sollte und die herkömmliche Bauchspiegelung mit den starren Instrumenten in ihrer Beweglichkeit zu eingeschränkt ist. Auch bei kleineren Eingriffen wie beispielsweise der Gebärmutterentfernung ist die

roboter-assistierte Methode daher dann oftmals indiziert.“

Erholung nach einer OP

Die minimalinvasive und roboter-assistierte Art zu operieren kann bei gynäkologischen Tumoren die Länge des Krankenhausaufenthaltes sowie die Anzahl der Komplikationen positiv beeinflussen. „Die zeitnahe Mobilisation nach der Operation ist generell wichtig, ganz besonders aber bei stark übergewichtigen Patientinnen, da sonst das Risiko für Thrombosen (Blutgerinnsel) oder Lungenembolien stark erhöht ist. Ebenfalls ist der geringe Blutverlust während des Eingriffs von Vorteil“, so Prof. Wimberger. „Wenn nach dem chirurgischen Eingriff noch eine kräftezehrende Chemotherapie ansteht, ist es einfach gut, wenn die

Operation den Körper nicht zu stark belastet hat. Die Kraft wird ja noch für die weitere Behandlung benötigt“, betont Prof. Bahriye Aktas.

Präzises Operieren

„Bei einigen Eingriffen ist höchste Präzision gefordert, zum Beispiel bei einer Refertilisierung, also der operativen Wiederherstellung der Eileiter, und bei nervenschonenden komplexen Operationen beim Gebärmutterkrebs. Der Arzt kann durch die 10-fache Vergrößerung und 3D-Sicht auf das Operationsgebiet des Roboters das Gewebe präzise präparieren“, erklärt Prof. Wimberger. Sie ergänzt: „Ein Lymphknoten-Staging und der Schnellschnitt, der noch während der Operation Sicherheit bringt, ob der Krebs entfernt wurde, sind roboter-assistiert gut durchführbar.“ Für Prof. Aktas ist die roboter-assistierte Operationsmethode eine hilfreiche Option, die eine deutliche Erweiterung bei komplexen minimalinvasiven Eingriffen geschaffen hat: sowohl durch die gute Sicht als auch durch die höhere Beweglichkeit der Instrumenten-Arme.

In Dresden wie auch in Leipzig brennen die Mitarbeiter für die roboter-assistierte Operationstechnik. „Als Teil des Nationalen Krebszentrums Dresden ist das gesamte Team offen für innovative Techniken und lebt dies tagtäglich. Mittlerweile haben wir jahrzehntelange Erfahrung mit robotischen Operationen in der Dresdner Unifrauenklinik“, erklärt Prof. Wimberger. „Bei uns wird jeder so behandelt, wie wir selbst behandelt werden wollten“, ergänzt Prof. Aktas. „Alle Patientinnen sollen sich wohlfühlen, da wo sie sich behandeln lassen“, sind sich die Expertinnen einig.

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Technische Universität Dresden, Nationales Krebszentrum Partnerstandort Dresden, Zertifiziertes Gynäkologisches Krebszentrum, Brustzentrum und Endometriosezentrum

Seit 2008 wird an der Unifrauenklinik in Dresden mit dem da Vinci-System operiert. Die Klinik verfügt über 92 Betten. Fünf Ärztinnen und Ärzte operieren mit dem da Vinci-System.

Ansprechpartner:

Prof. Dr. med. Pauline Wimberger,
Klinikdirektorin

Fetscherstr. 74, 01307 Dresden

Telefon: 0351 / 458 - 6728

pauline.wimberger@uniklinikum-dresden.de

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde, Universitätsklinikum Leipzig, Zertifiziertes Gynäkologisches Krebszentrum, Brustzentrum und zertifizierte Dysplasiesprechstunde

Seit 2017 wird an der Universitätsfrauenklinik in Leipzig mit dem da Vinci-Operationssystem operiert. Die Klinik verfügt über 35 Betten. Drei Ärztinnen operieren mit dem da Vinci-Operationssystem.

Ansprechpartner:

Prof. Dr. med. Bahriye Aktas, Klinikdirektorin
Liebigstraße 20a, 04103 Leipzig

Telefon: 0341 / 97-23400

E-Mail: bahriye.aktas@medizin.uni-leipzig.de

Text

Unterstützt durch die Intuitive Surgical Deutschland GmbH

Quellen

¹ Deutsches Krebsforschungszentrum, Krebsinformationsdienst, „Brustkrebs: Diagnose, Therapie und Nachsorge“, <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs/index.php> (zuletzt abgerufen: 15.07.2020)

Bilder

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde, Universität Leipzig / Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, TU Dresden / Intuitive Surgical Inc.

Die Endoskopie-Instrumentensteuerungssysteme von Intuitive Surgical (da Vinci X-, da Vinci Xi- und da Vinci Si-Chirurgiesysteme) dienen zur Unterstützung bei der präzisen Steuerung der endoskopischen Instrumente von Intuitive Surgical während urologisch-chirurgischer Eingriffe, allgemeiner laparoskopischer Eingriffe, gynäkologisch-laparoskopisch-chirurgischer Eingriffe, transoraler otolaryngologischer Eingriffe (sofern es sich um gutartige oder bösartige Tumore der Klasse T1 und T2 handelt), allgemeiner thorakoskopischer Eingriffe sowie thorakoskopisch unterstützter Herzoperationen. Die Systeme können sowohl für erwachsene Patienten als auch für Kinder verwendet werden (sofern es sich nicht um transorale otolaryngologische chirurgische Verfahren handelt). Sie sollten von erfahrenen Ärzten in einem Operationssaal verwendet werden.

Die da Vinci X-, da Vinci Xi- und da Vinci Si-Chirurgiesysteme sind medizinische Geräte der Klasse IIb mit CE-Kennzeichnung (CE 0543) gemäß der europäischen Medizinprodukte-Richtlinie (93/42/EWG), die von Intuitive Surgical, Inc. hergestellt werden. Konsultieren Sie die Gebrauchsanweisungen vor der Anwendung

Deutsches Krebsforschungszentrum
**Ein Stoffwechselenzym als neuer
Ansatzpunkt für Immuntherapien bei
Krebs**

Das Stoffwechselenzym IL4I1 (Interleukin-4-Induced-1) fördert die Ausbreitung von Tumorzellen und unterdrückt das Immunsystem. Das haben Wissenschaftler am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und am Berlin Institute of Health (BIH) herausgefunden. IL4I1 wird in Tumoren verstärkt gebildet und aktiviert den Dioxin-Rezeptor. Wirkstoffe, die IL4I1 hemmen, könnten künftig neue Chancen für die Krebstherapie eröffnen.

Immuntherapien aktivieren die körpereigene Abwehr gegen Tumoren und revolutionieren gegenwärtig die Krebstherapie. Trotz teilweise bahnbrechender Erfolge profitiert jedoch nur eine geringe Anzahl der Patienten von den derzeit zur Verfügung stehenden Medikamenten. Die Teams um Christiane Opitz und um Martina Seiffert, beide am DKFZ, und um Saskia Trump vom BIH untersuchten die molekularen Mechanismen, durch die Tumoren der Zerstörung durch das Immunsystem entgehen. Ihre Forschungsergebnisse können wichtige Hinweise für die Entwicklung neuer Immuntherapie-Konzepte liefern.

Der Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor (AHR) ist auch als Dioxinrezeptor bekannt, weil er die giftige Wirkung von Dioxinen vermittelt. Aber nicht

nur Giftstoffe, sondern auch körpereigene Stoffwechselprodukte können den Rezeptor aktivieren. Ein Beispiel dafür sind Abbauprodukte der Aminosäure Tryptophan, die wir als Baustein von Proteinen mit der Nahrung aufnehmen. Tumoren nutzen diese Stoffwechselprodukte zu ihrem Vorteil: Sie fördern die Beweglichkeit der Krebszellen und schwächen die Immunantwort gegen Tumoren.

Die Stoffwechselwege, über die die relevanten Tryptophan-Abbauprodukte produziert werden, sind allerdings nur unzureichend erforscht. Um darüber mehr zu erfahren, untersuchten die Wissenschaftler systematisch bei 32 verschiedenen Krebsarten, welche Tryptophan abbauenden Enzyme mit einer Aktivierung des Dioxinrezeptors in Verbindung stehen.

Den Wissenschaftlern fiel dabei ein Molekül besonders ins Auge: Das Enzym IL4I1. Kein anderes Enzym des Tryptophan-Stoffwechsels war so stark mit einer Aktivierung des Dioxinrezeptors verknüpft wie IL4I1. „Die durch IL4I1 gebildeten Stoffwechselprodukte binden an den Dioxinrezeptor und aktivieren ihn, was zu einer Unterdrückung von Immunzellen führt“, erklärt Saskia Trump, BIH.

Klinisch interessant ist die Beobachtung, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit Gliomen, einer Art von bösartigen Hirntumoren, sank, wenn das Enzym in diesen

Tumoren in höheren Konzentrationen vorlag.

In einem Mausmodell für chronisch lymphatische Leukämie (CLL), einer Art von Blutkrebs, zeigte sich, dass IL4I1 durch seine Effekte auf das Immunsystem den Krebs fördert. „Bei Tieren, die in der Tumorumgebung aufgrund von genetischen Veränderungen kein IL4I1 produzieren, ist das Immunsystem deutlich erfolgreicher darin, das Fortschreiten des Krebses zu verhindern“, erläutert Martina Seiffert vom DKFZ.

molekül erprobt“, betont Christiane Opitz.

Universitätsklinikum Leipzig

Roboter-assistierte Chirurgie: Gynäkologische Operationen mit OP-Roboter in der Leipziger Frauenklinik

Im August 2017 wurde an der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde des Universitätsklinikums Leipzig (UKL) zum ersten Mal ein OP-Roboter eingesetzt. Ziemlich genau drei Jahre später, im August 2020, ist die Zahl dieser minimal-invasiven und mit robotischer Präzision



„Als Angriffspunkt für Medikamente hat IL4I1 großes Potenzial. Bislang sind Wirkstoffe, die Enzyme des Tryptophan-Stoffwechsels hemmen, in klinischen Studien gescheitert, da die Tumoren nicht auf sie ansprachen. Allerdings wurde die Rolle von IL4I1 bislang außer Acht gelassen und dieses Enzym noch nicht als Ziel-

ausgeführten Operationen auf 100 gestiegen. Die Heilung der an Gebärmutter-schleimhautkrebs erkrankten und mit Roboter-Unterstützung operierten Patientin Nummer 100 verlief ohne Komplikationen, sie konnte wenige Tage nach der Operation bereits wieder nach Hause entlassen werden.

Der regelmäßige Einsatz des Roboters bei gynäkologischen Operationen in der Frauenklinik des UKL hätte sich in Leipzig bewährt, vor allem bei Frauen mit hohem Übergewicht und dem entsprechenden Body-Mass-Index (BMI). So auch bei der Patientin der Jubiläums-OP: Die 59-Jährige aus Sachsen wies einen BMI von 65 auf und litt an vielen Vorerkrankungen. Trotzdem haben es die Leipziger Chirurgen zusammen mit den Kollegen von der Anästhesie geschafft, diese Patientin minimal-invasiv zu operieren. Im Lauf der vergangenen drei Jahre mussten nur zwei der 100 minimal-invasiven Operationen abgebrochen werden und der Eingriff notfallmäßig über einen Bauchschnitt erfolgen wegen plötzlich aufgetretener, starker Blutungen. Denn genau hier liegt der große Vorteil für Patienten: Bei einem durch den OP-Roboter unterstützten minimal-invasiven Eingriff genügen kleinste Eintrittsstellen in den Körper, so dass die Wundheilung schneller erfolgen kann und sich Patienten in der Regel schneller erholen. Zwar bleibe der OP-Roboter für spezielle Fälle reserviert, schon aus ökonomischen Gründen. Doch insgesamt gesehen gäbe es aus Sicht der Leipziger Ärzte nur wenige Indikationen, für die der Roboter nicht geeignet wäre.

Kommentar der Sächsischen Krebsgesellschaft



Es ist keine Frage, dass in Zukunft auch in der Gynäkologischen Onkologie die roboterassistierten Operationen zunehmen werden und Vorteile ausspielen können. Derzeit hat aber gerade eine große internationale Studie gezeigt, dass das Gesamtüberleben der Patientinnen mit roboterassistierter oder laparoskopischer Operation bei Zervixkarzinom deutlich schlechter ist, als bei offener Operation. Dies ist aber die einzige Operation, bei welchem der Einsatz eines Roboters derzeit sinnvoll wäre. Das Endometriumkarzinom und andere gynäkologische Eingriffe sind laparoskopisch in gleicher Qualität und in kürzerer Zeit operierbar. Für die Wächterlymphknotenentfernung stehen laparoskopisch sogar bessere Systeme bereit. In Erprobung und auch klinischem Einsatz sind derzeit flexible Robotersysteme, welche aus meiner Sicht bessere Chancen auf eine verbreitete Einführung in der Gynäkologie haben. In der Konkurrenzsituation von mehreren Anbietern wird dann vielleicht auch das größte Problem, nämlich die nicht gedeckten Kosten einer solchen Operation, gelöst werden können.“

Dr. J. Schnabel

Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn **Wie Tumorzellen der Immunabwehr entgehen**

Wissenschaftler versuchen verstärkt, das körpereigene Immunsystem zum Kampf gegen Krebs zu nutzen. Eine neue Studie der Universität Bonn sowie von Forschungseinrichtungen in Australien und der Schweiz zeigt nun, mit welchen Strategien Tumorzellen dieser Attacke entgehen. Die für die Arbeit entwickelte Methode trägt zu einem besseren Verständnis des „Wettrüstens“ zwischen Immunabwehr und Krankheit bei. Die Ergebnisse könnten helfen, moderne Therapieansätze zu verbessern. Sie sind in der Zeitschrift „Immunity“ erschienen.

Krebszellen unterscheiden sich von gesunden Körperzellen – durch ihr Aussehen, durch ihr Verhalten, durch die Gene, die in ihnen aktiv sind. Oft bleibt das nicht unbemerkt: Das Immunsystem registriert, dass etwas nicht in Ordnung ist, und schickt seine Truppen los, den Tumor zu bekämpfen. Oft fällt diese Antwort aber zu schwach aus, um den Krebs langfristig in Schach zu halten oder gar zu vernichten.

Wissenschaftler versuchen daher seit vielen Jahren, die Abwehrreaktion des Immunsystems zu verstärken. Dazu verfahren sie ähnlich wie ein Polizist, der seinen Hund auf die Spur eines entkommenen Verbrechers setzt. Die Rolle des Spürhundes übernehmen in diesem Fall die

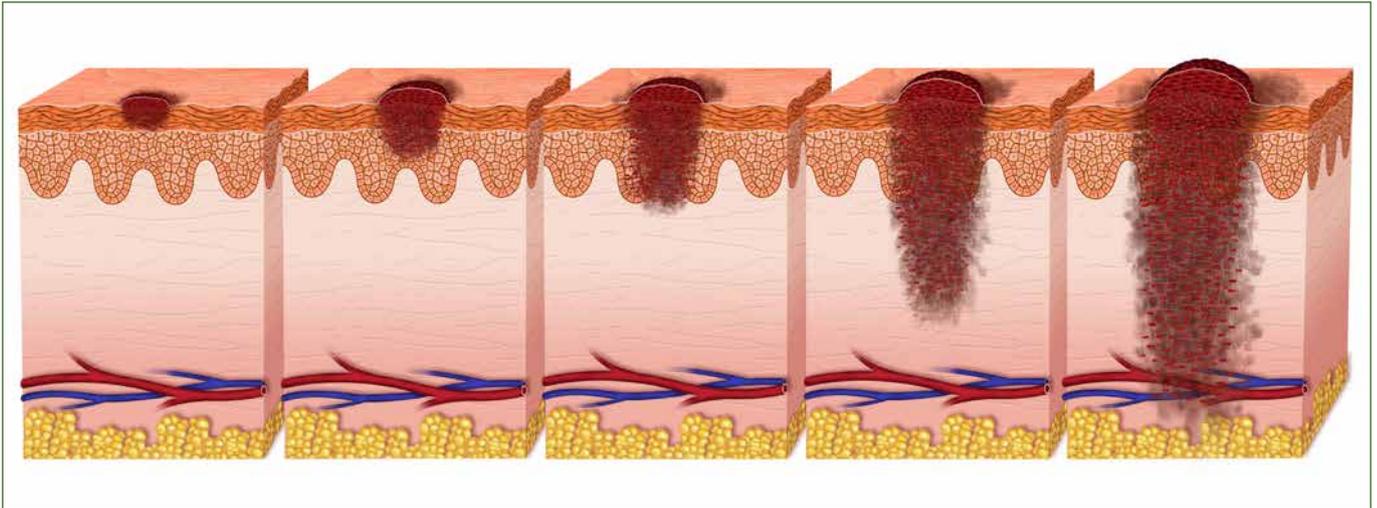
zytotoxischen T-Zellen: Sie können kranke oder defekte Zellen erkennen und töten. Jede T-Zelle ist dabei gegen ein ganz bestimmtes Merkmal gerichtet, auch Antigen genannt. Für die Krebstherapie suchen die Forscher daher in Patienten nach T-Zellen, die Antigene des Tumors detektieren. Diese können sie dann zum Beispiel vermehren und dem Kranken wieder injizieren. So verstärken sie seine Immunantwort gegen den Krebs.

Doch leider haben viele Tumoren Strategien entwickelt, mit denen sie dem Immunsystem entgehen können. „In unserer Studie haben wir untersucht, wie diese Strategien aussehen und wovon das abhängt“, erklärt Dr. Maike Efferm vom Institut für Experimentelle Onkologie am Universitätsklinikum Bonn. „Dabei haben wir uns auf Melanomzellen konzentriert, also den schwarzen Hautkrebs.“

Es gibt verschiedene Merkmale, in denen sich Melanome von gesunden Zellen unterscheiden. So ist in ihnen eine ganze Reihe anderer Gene aktiv. Jedes von ihnen ist ein potenzielles Antigen für T-Zellen. Doch welches ist besonders geeignet, um eine starke und dauerhafte Immunantwort auszulösen? Um diese Frage zu beantworten, erfanden die Wissenschaftler eine trickreiche Methode in ihrem experimentellen Modell: Sie klebten verschiedenen Genen, die bei der Entwicklung von Melanomzellen aktiv sind, eine Art Etikett an und erzeugten damit Antigene. Dann ließen

sie eine Gruppe von T-Zellen gegen die Tumorzellen los, die genau dieses molekulare Etikett als Krankheitsmerkmal erkannten. Mit dieser Strategie untersuchten die Wissenschaftler nun, wie die Krebszellen auf die Verfolgung durch das Immunsystem reagierten. Dabei fanden sie je nach Gen, das mit einem solchen Etikett versehen war, deutliche Unterschiede.

Ein weiteres in der Studie untersuchtes Gen ist für den Tumor dagegen überlebenswichtig. Es lässt sich daher nicht so einfach herunterregulieren und dadurch verstecken. „Aus unserer Sicht hätte dieses Gen daher das Potenzial, eine sehr wirksame T-Zell-Antwort hervorzurufen“, betont Effern. „Unsere Arbeit eröffnet möglicherweise den Weg zu wirksameren



Krebszellen verstecken sich vor dem Immunsystem

„Wenn die T-Zellen gegen Gene gerichtet waren, die für Melanom-typische Merkmale verantwortlich sind, beobachteten wir, dass die Krebszellen ihr Aussehen veränderten und diese Gene mit der Zeit unterdrückten“, erklärt Efferns Kollegin Dr. Nicole Glodde. „Sie versteckten sich auf diese Weise also vor dem Immunsystem.“

Immuntherapien“, hofft Prof. Dr. Michael Hölzel, Leiter des Instituts für Experimentelle Onkologie am Universitätsklinikum Bonn und Mitglied des Exzellenzclusters ImmunoSensation der Universität Bonn. „Die von uns entwickelte Methode erlaubt es zudem, die Prozesse, mit denen Krebszellen unter dem Radar der Immunabwehr hindurchschlüpfen, besser zu verstehen.“

Neue Konzepte und Fortschritte in der Krebstherapie

Stetige Fortschritte gibt es in der Behandlung von Krebserkrankungen. Zu verdanken ist dies vor allem dem „Profiling“ der Tumore. Denn ähnlich wie in der Kriminalistik gehen die Krebsmediziner zunehmend dazu über, bei Krebserkrankungen ein „Täterprofil“ des Tumors zu erstellen. Sie erarbeiten durch die Analyse der Erbgutveränderungen in den Krebszellen ein genetisches Tumorprofil. Daran kann sich dann die Behandlung orientieren.

Therapiefortschritt durch Genanalytik und Tumorprofile

Einige Genveränderungen können das Tumorstadium in verschiedenen Körperorganen forcieren. Die Therapiewahl kann in zunehmendem Maße bereits unabhängig davon erfolgen, wo im Körper der Tumor wächst. Liegt eine bestimmte Genfusion vor, so hängt die Behandlung nicht wie sonst üblich davon ab, ob zum Beispiel ein Lungenkrebs oder ein Schilddrüsenkarzinom vorliegt. Entscheidend ist dann die konkrete Genfusion.

Dabei machen es die Fortschritte der Analyse-Methoden heutzutage möglich, viele verschiedene Gene in nur einem Test zu untersuchen. Diese Art der Testung wird wissenschaftlich auch als „Comprehensive Genomic Profiling“ (CGP) bezeichnet. Die Krebsmedizin wird so zunehmend zur Präzisionsmedizin.

Allerdings werden solche Tests noch nicht routinemäßig bei allen Krebspatienten durchgeführt. Die Testung ist derzeit nur bei einigen Krebserkrankungen etabliert, beispielsweise bestimmten Formen von Brust- und Lungenkrebs. In Studien deutet sich jedoch an, dass eine Behandlung basierend auf dem genetischen Tumorprofil bei verschiedenen Tumoren zu einem besseren Therapieergebnis führen kann (1,2)

Personalisierte Therapie – Strategie in der modernen Krebsmedizin

Die Tumoranalytik ist somit eine Basis für Behandlungserfolge bei Krebserkrankungen: Denn letztlich entscheidet vor allem die Erbgutveränderung, die den Tumor charakterisiert, ob dieser mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine bestimmte Therapie ansprechen wird oder eher nicht.

Mit dem Begriff der „Personalisierten Therapie“, also einer an die jeweiligen Tumoreigenschaften des Patienten angepassten Behandlung, bezeichnen die Mediziner diese Strategie in der Krebsmedizin, die bereits seit vielen Jahren maßgeblich auch von der Roche Pharma AG vorangetrieben wird. Mit den verbesserten Möglichkeiten bei der Erstellung eines Tumorprofils werden somit auch Fortschritte bei der zielgerichteten Therapie möglich. Diese hat sich in den vergangenen Jahren bereits als vierte Säule der Krebstherapie neben der Operation sowie der Chemotherapie und der Strahlenbehandlung etabliert.

Behandlung abhängig von der Genmutation

Wie bedeutsam das Tumorprofiling in der modernen Krebsmedizin ist, zeigt sich auch an neuen Medikamenten, die gezielt bei Tumoren mit einer bestimmten Mutation eingesetzt werden - unabhängig davon, in welchem Organ der Tumor sich gebildet hat. Die Wirkstoffe sind nicht zur Behandlung einer bestimmten Tumorart zugelassen, sondern zur Therapie von Tumoren mit einer bestimmten genetischen Veränderung. Das setzt eine entsprechende Testung und den Nachweis dieser Mutation voraus.

So wurden kürzlich bereits Wirkstoffe zur Behandlung verschiedener Tumorformen (Tumorentitäten) zugelassen, bei denen jeweils eine sogenannte NTRK-Genfusion vorliegt. Solche Mutationen können bei Patienten mit den unterschiedlichsten Tumorentitäten vorkommen. Wird bei den Genanalysen eine relevante NTRK-Genfusion nachgewiesen, so ist die Behandlung mit den neuen Medikamenten sehr vielversprechend. Die Tumore sprechen in einem hohen Prozentsatz der Fälle gut auf die Wirkstoffe an und es kann - übrigens bei Erwachsenen wie auch bei Kindern mit solchen Tumoren - eine gute Krankheitskontrolle erwirkt werden (3).

Krebsimmuntherapie – das Immunsystem gegen den Tumor mobilisieren

Die Roche Pharma AG setzt darüber hinaus auf die Krebsimmuntherapie und damit auf eine weitere bei vielen Tumoren vielversprechende moderne Strategie in der Krebsmedizin. Das Verfahren hat sehr rasch in der Krebsmedizin Fuß gefasst und wird oft auch bereits als fünfte Säule in der Krebstherapie bezeichnet.

Bei der Krebsimmuntherapie richten sich die verabreichten Medikamente nicht direkt gegen die Tumorzellen. Sie unterstützen vielmehr das körpereigene Immunsystem im Kampf gegen den Krebs. Damit haben Krebsimmuntherapeutika einen völlig anderen Wirkmechanismus als herkömmliche Krebsmedikamente und können bei vielen Tumoren deren Wirkung in idealer Weise ergänzen (4).

Im Normalfall ist unser Immunsystem in der Lage, Krebszellen im Körper aufzuspüren und zu eliminieren. Allerdings haben Krebszellen gelernt, sich der Erkennung durch das Immunsystem zu entziehen. Sie haben sich quasi eine Tarnkappe aufgesetzt und werden von den Immunzellen damit nicht mehr aufgespürt. Mit den Krebsimmuntherapeutika wird den Tumorzellen diese Tarnkappe entrissen. Sie werden damit für die Immunzellen wieder als Tumorzellen sichtbar und können attackiert und zerstört werden. Das Tumorwachstum kann so erfolgreich gestoppt werden.

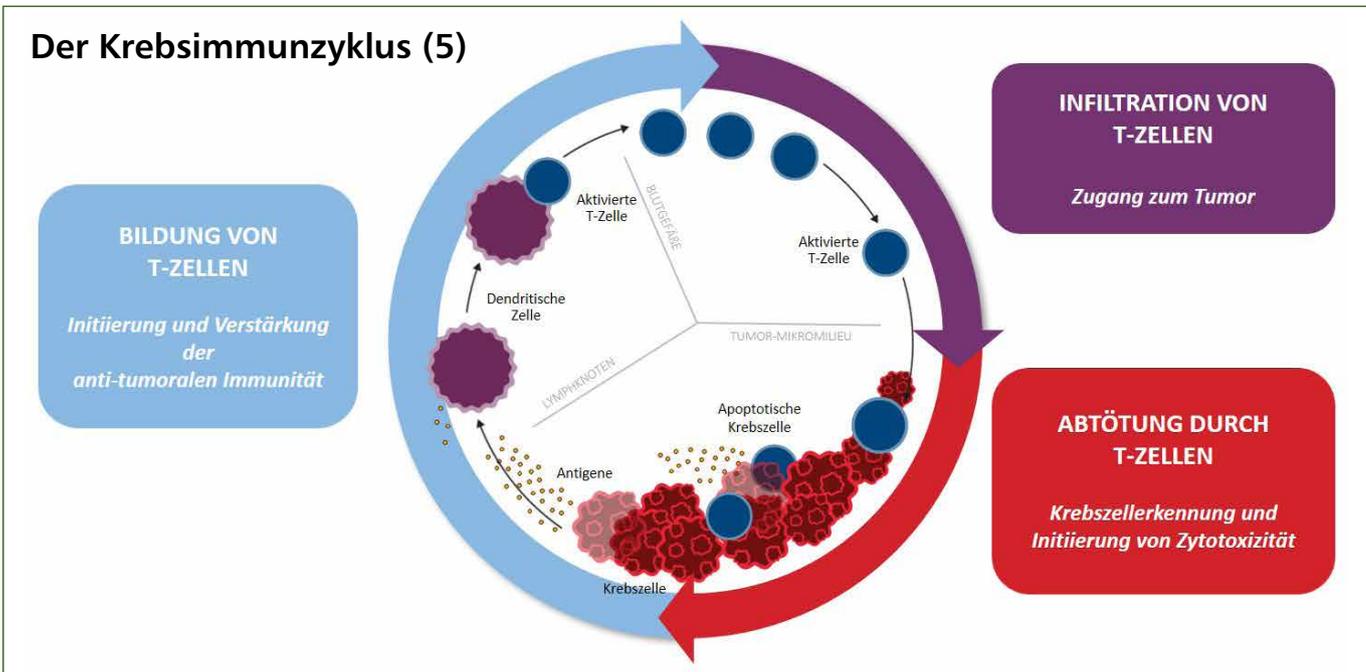
Es gibt verschiedene Formen der Krebsimmuntherapie. Ein Beispiel ist die Behandlung mit sogenannten PD-L1-Inhibitoren (Hemmstoffen). Die Wirkstoffe sorgen dafür, dass Krebszellen vom Immunsystem wieder als bösartig erkannt und dann auch attackiert werden. Sie können die Behandlungserfolge bei verschiedenen Krebserkrankungen wie beispielsweise dem Lungenkrebs, dem Blasenkrebs und dem Brustkrebs verbessern.

Fortschritt beim dreifach negativen Brustkrebs

Das zeigt beispielsweise die Behandlung von Frauen mit einem metastasierten dreifach (triple) negativen Brustkrebs (TNBC, Triple Negative Bre-

ast Cancer). Bei Frauen mit metastasiertem TNBC waren die Behandlungsmöglichkeiten bisher begrenzt und erweitern sich nunmehr durch die Krebsimmuntherapie für Patientinnen mit >1% PD-L1 IC-positiven Tumoren.

Werden Frauen mit einem metastasierten TNBC und solchen Voraussetzungen zusätzlich zur Chemotherapie mit einem PD-L1-Inhibitor behandelt, so verbessern sich eindeutig die Überlebenschancen beim metastasierten TNBC (6). Anders ausgedrückt: Studien belegen, dass mit dieser Strategie das Risiko, an der Erkrankung zu versterben um rund 30 Prozent im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie gesenkt wird (6). Die Krebsimmuntherapie gilt deshalb inzwischen bereits als Standard bei der Behandlung von Frauen



mit fortgeschrittenem oder metastasiertem >1% PD-L1 IC-positiven TNBC.

Nach langer Zeit Fortschritte auch beim kleinzelligen Lungenkrebs

Besonders bemerkenswert sind die Behandlungserfolge durch die Krebsimmuntherapie beim sogenannten kleinzelligen Lungenkrebs (Small Cell Lung Cancer, kurz SCLC), bei dem seit vielen Jahren damit erstmals ein Therapiefortschritt erzielt wurde. Wie beim TNBC ist der PD-L1-Inhibitor auch beim SCLC inzwischen Standard, da auch bei diesem Tumor Studien bessere Überlebenschancen unter einer Kombination der Krebsimmuntherapie mit der Chemotherapie belegen (7).

Verschiedene Therapiestrategien miteinander kombinieren

Mit der Krebsimmuntherapie eröffnen sich auch neue Chancen einer Kombinationstherapie. Das kann bei verschiedenen Krebsformen ein wichtiger Fortschritt sein. So zeigen aktuelle Befunde beim Leberkrebs (hepatozelluläres Karzinom, kurz HCC), dass die Behandlung mit einem PD-L1-Inhibitor sowie einem Wirkstoff, der die Bildung von Blutgefäßen im Tumor unterdrückt in Kombination mit der üblichen Chemotherapie die Behandlungschancen deutlich verbessert (8).

Kombination in einem Guss

Die Kombination verschiedener Wirkstoffe zur Behandlung von Krebserkrankungen bedeutet nicht zwangsläufig, dass zwei verschiedene Medika-

mente nebeneinander verabreicht werden müssen. Vielmehr können zwei Substanzen auch direkt miteinander verknüpft werden, so dass eine Substanz die Wirkung vermittelt, während die andere quasi als Shuttle für den Transport des Wirkstoffs zum Zielort, also in die Krebszelle hinein, sorgt.

In der Zelle angelangt trennen sich der Antikörper und das Chemotherapeutikum, welches dann seine zellzerstörende Wirkung praktisch von innen heraus entfalten kann. Es löst in der Krebszelle den Prozess der Apoptose aus, so der wissenschaftliche Ausdruck für einen praktisch programmierten Zelltod.

Diese Form der „Kombinationstherapie aus einem Guss“ wird eingesetzt zur Behandlung von Patienten mit einem wiederkehrend auftretenden DLBCL oder einem DLBCL, das auf die übliche Therapie nicht angesprochen hat, und bei denen eine Stammzelltransplantation als Behandlungsoption nicht in Frage kommt.

Dieser Text wurde von der Roche Pharma AG zur Verfügung gestellt.

Literatur

1. Wheler JJ et al., Cancer Res 2016; 76 (13): 3690-3701
2. Tredan O et al., Clin Oncol 2017; 35, Supplement
3. Doebele RC et al., Lancet Oncol 2020; 21 (2): 271-282
4. <https://www.wissen-immuntherapie.de/krebsimmuntherapie/krebsimmuntherapie-was-ist-das/>
5. Chen DS et al., Immunity 2013; 39 (1): 1-10
6. Schmid P et al., N Engl J Med 2018; 379 (22): 2108-2121
7. Horn L et al., N Engl J Med 2018; 379 (23): 2220-2229
8. Finn RS et al., N Engl J Med 2020; 382: 1894-1905

Nationales Centrum für Tumorerkrankungen
Dresden

Strahlenresistente Krebszellen lassen sich immuntherapeutisch mit UniCAR-T-Zellen angreifen

Wissenschaftlern des Helmholtz-Zentrums Dresden-Rossendorf (HZDR) und am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC) ist es gemeinsam mit einem internationalen Forscherteam in Laborexperimenten gelungen, besonders strahlenresistente Krebszellen von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich mithilfe einer zielgerichteten Immuntherapie – der UniCAR-T-Zell-Therapie – abzutöten. Die Forscher entwickelten hierbei ein neues molekulares Bindeglied, das die UniCAR-T-Zellen an ein bestimmtes Oberflächenmerkmal der untersuchten Krebszellen koppelt und so aktiviert. Die kombinierte Radio-Immuntherapie mit UniCAR-T-Zellen könnte künftig die Heilungschancen von Krebspatienten mit strahlenresistenten Tumoren verbessern.

Die Strahlentherapie zählt neben und in Kombination mit Operation und Chemotherapie zu den zentralen Säulen der Krebstherapie und ermöglicht heute in vielen Fällen eine Heilung oder Kontrolle von Tumorerkrankungen. Eine besondere Schwierigkeit stellen jedoch hochgradig widerstandsfähige Krebsstammzellen innerhalb des Tumorgewebes dar. Gelingt es nicht, diese Zellen vollständig zu vernichten, können sie nach zunächst erfolgreicher Thera-

pie zu einem erneuten Wachstum des Tumors führen. In Laborversuchen gelang es Wissenschaftlern nun, besonders strahlenresistente Krebszellen mithilfe einer gezielten Immuntherapie mit „UniCAR-T-Zellen“ sowohl im Reagenzglas wie auch im Maus-Experiment abzutöten. Für ihre Untersuchung nutzten die Forscher Zellen von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches – eine von Oberflächenzellen ausgehende Krebserkrankung, der sich die meisten bösartigen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich zuordnen lassen.

„Unsere Ergebnisse zeigen erstmals, dass die Immuntherapie mit dem UniCAR-System künftig ganz gezielt dazu dienen könnte, in Kombination mit einer Radiotherapie besonders strahlenresistente Tumorzellen erfolgreich zu bekämpfen“, sagt Prof. Michael Bachmann, Direktor am HZDR-Institut für Radiopharmazeutische Krebsforschung, Professor für Translationale Radiopharmakologie an der TU Dresden und Mitglied im erweiterten Direktorium des NCT/UCC Dresden. „Patienten mit einem wiederauftretenden Plattenepithelkarzinom überleben meist nur einen Zeitraum von weniger als sechs Monaten. Verantwortlich für die schlechte Prognose ist die Widerstandsfähigkeit bestimmter Krebszellen gegen eine Strahlentherapie. Mithilfe der UniCAR-T-Zell-Therapie könnten sich die Heilungschancen von Patienten mit strahlenresistenten Tumoren künftig deutlich verbessern“, sagt Prof. Mechthild Krause, Direktorin der Klinik

für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden und Mitglied im Geschäftsführenden Direktorium des NCT/UCC Dresden.

Die UniCAR-Technologie ist eine Weiterentwicklung der CAR-T-Zell-Therapie, die derzeit zu den vielversprechendsten Ansätzen der Immuntherapie zählt. Bei der CAR-T-Zell-Therapie wird in die T-Zellen – weiße Blutzellen des Immunsystems – ein künstliches Molekül „CAR“ („chimeric antigen receptor“) eingebaut, das die Zellen wie ein Navigationssystem zu bestimmten Oberflächenmerkmalen von Tumorzellen leitet. Beim sogenannten UniCAR-System bindet die veränderte T-Zelle hingegen nicht direkt an die Tumorzelle. Vielmehr ist zwischen Immun- und Krebszelle ein spezielles Bindeglied (Zielmodul) zwischengeschaltet, das die Bindung und damit die Immunantwort erst ermöglicht. Da die künstlich erzeugten Zielmodule kurzlebig sind, lässt sich die Aktivität der T-Zellen über die verabreichte Zielmodul-Dosis steuern und die Gefahr schwerwiegender Nebenwirkungen deutlich verringern. In der vorliegenden Untersuchung koppelten die Wissenschaftler die UniCAR-T-Zellen mithilfe eines neu entwickelten molekularen Bindeglieds an den Oberflächenmarker CD98, der auf den untersuchten radioresistenten Krebszellen in hohem Maße vorhanden ist. Als zusätzliches Angriffsziel für die Immunzellen nutzten sie das ebenfalls auf den Krebszellen präsente Zellmembran-Protein EGFR (Epi-

dermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), für das bereits ein spezifisches Bindeglied vorhanden war.

Die Möglichkeit, die Aktivität der veränderten Immunzellen zu steuern, ist nicht zuletzt deshalb wichtig, weil die Oberflächenmerkmale von Krebszellen, die als Angriffsziel für die UniCAR-T-Zellen dienen, oftmals nicht ausschließlich auf Tumoren vorhanden sind. So ist etwa die auf strahlenresistenten Plattenepithelkarzinom-Zellen des Kopf-Hals-Bereiches präsente Zielstruktur CD98 auch auf der Oberfläche der UniCAR-T-Zellen selbst vorhanden – allerdings in weitaus geringerem Maße. „Wir konnten zeigen, dass sich die Aktivität des UniCAR-Systems zunächst gegen Zellen mit einer besonders hohen Dichte des jeweiligen Zielmerkmals richtet. Sind die entsprechenden Zellen beseitigt, lässt sich die Aktivität der UniCAR-T-Zellen stoppen, indem die Zufuhr des spezifischen Bindeglieds beendet wird“, erklärt Dr. Claudia Arndt, Wissenschaftlerin am HZDR.

Die Forscher wollen die Wirksamkeit des UniCAR-Systems auf strahlenresistente Tumorzellen zunächst in weiteren Laborexperimenten untersuchen. Wenn diese erfolgreich sind, könnten klinische Studien folgen.

KEINE THERAPIE IST KEINE OPTION

Prof. Dr. med. habil. Jan-Peter Warnke, Chefarzt der neurochirurgischen Abteilung der Paracelsus Kliniken Sachsen Standort Zwickau.

Ein Neurochirurg mit Leib und Seele. So beschreiben ihn ärztliche Kollegen, sein Team und Patienten.

Seit vielen Jahren ist Prof. Dr. med. habil. Jan-Peter Warnke Leiter der neurochirurgischen Abteilung an der Paracelsus Klinik Zwickau. Er und sein Ärzteteam der Abteilung bieten eine neurochirurgische Versorgung auf höchstem Niveau. Die innovativen Therapieverfahren, ein moderner Hybrid-OP und die jahrzehntelange fachliche Erfahrung des Teams bedeuten für den Patienten eine hohe Sicherheit. Als eine von vier Kliniken in Europa bietet die Abteilung das NanoTherm Therapiesystem zur Behandlung von Glioblastomen an. Das innovative Verfahren behandelt solide Glioblastome mittels magnetischer Nanopartikel und bedeutet für betroffene Patienten neue Hoffnung.

Herr Prof. Dr. Warnke:
Wie sehen Sie die Entwicklung der Therapieansätze für Glioblastom Patienten?

Auf dem Gebiet der invasiven Glioblastomtherapie hat sich in den letzten Jahren nicht viel geändert. Es gibt nahezu keine Neuerungen in der Primärtherapie. Das sogenannte Stupp-Schema gilt hier als Leitlinie. In der Rezidivtherapie gibt es einige Therapieansätze wie das NanoTherm Therapiesystem, welches wir seit Januar 2020 erfolgreich bei Patienten anwenden.

Herr Prof. Dr. Warnke:
Was müssen Patienten beachten, wenn sie sich für das NanoTherm Therapiesystem entscheiden?

Absolut wichtig ist es, dass sich die Patienten frühzeitig über das Verfahren informieren und Kontakt zu unserer Klinik aufnehmen. Wir sehen zunehmend Patienten, die unsere Klinik zu spät aufsuchen und das Tumorrezidiv zu weit fortgeschritten ist. Im optimalen Verlauf nehmen Patienten bereits in der Primärtherapie zu uns Kontakt auf und wir besprechen gemeinsam einen individuellen Therapieplan.

Herr Prof. Dr. Warnke:
Wie können Patienten Kontakt zu Ihnen aufnehmen?

Dies ist ganz einfach. Wir haben eigens für das NanoTherm Therapiesystem einen Ansprechpartner für Patienten. Herr Schürer, Stationsarzt der neurochirurgischen Abteilung, ist Ansprechpartner für alle offenen Fragen. Ebenso übernimmt er die Koordination von Aufnahme bis Entlassung während der NanoTherm Therapie.

Ansprechpartner für Patienten:
Herr Schürer
T: 0375 - 590 1628
Mail: christian.schuerer@paracelsus-kliniken.de



„WER EINEN MENSCHEN RETTET,
RETTET DIE MENSCHHEIT“

Prof. Dr. med. habil. Jan-Peter Warnke

Das NanoTherm® Therapiesystem Glioblastome schonend und effektiv behandeln.

Das NanoTherm® Therapiesystem ermöglicht die Behandlung von Glioblastomen vereinfacht zusammengefasst:

Magnetische Nanopartikel werden entweder direkt in den Tumor oder in die Resektionshöhlenwand eingebracht. Anschließend werden diese Partikel durch ein magnetisches Wechselfeld erwärmt und so die Krebszellen zerstört. Dieses Therapieverfahren wird zusätzlich zu den bisher bekannten Therapieprotokollen angewendet.

Bei den Nanopartikeln handelt es sich um winzig kleine, in Wasser gelöste, also sehr fein verteilte, Teilchen aus Magnetit, einem Eisenoxid, mit einem Durchmesser von ca. 12 Nanometern. Ein Nanometer entspricht einem millionstel Millimeter.

Um eine Vorstellung von der Größe zu bekommen:

Ein rotes Blutkörperchen ist 500-mal größer als ein Nanopartikel. Sobald sie appliziert werden, agglomerieren sie und bleiben wie ein Implantat in dem zu behandelnden Gewebe. Danach werden die Partikel in einem Wechselfeld, das bis zu 100.000 Mal in der Sekunde seine Polarität wechselt, dazu gebracht, Wärme zu erzeugen. Ziel der Therapie ist es, in Abhängigkeit von den erreichten therapeutischen Temperaturen im jeweiligen Behandlungsgebiet und der Behandlungsdauer die Krebszellen mit der begleitenden Radio- und oder Chemotherapie zu zerstören. Über die Art der Applikation der Nanopartikel entscheidet der behandelnde Neurochirurg individuell.

Diese Technik ermöglicht es, den Tumor von innen heraus zu bekämpfen oder nach einer operativen Entfernung des Tumors vereinzelt, in der Resektionshöhlenwand verbliebene Tumorzellen, aus denen sich ein Rezidiv entwickeln kann, abzutöten. Das umliegende gesunde Gewebe wird dabei geschont, weil die gesunden Zellen weniger empfindlich gegenüber der Kombination aus Wärme und Radio- oder Chemotherapie sind. Da die Partikel aufgrund ihrer speziellen Oberflächenstruktur am Ort der Applikation verbleiben, ist die Erwärmung auch bei mehrfacher Anwendung immer auf das Behandlungsgebiet beschränkt.



Die Behandlung mit dem NanoTherm® Therapie-System im Detail

Je nach Ermessen des behandelnden Neurochirurgen wird die NanoTherm® Magnetflüssigkeit mit den magnetischen Nanopartikeln gezielt in den Tumor injiziert oder im Zuge der Tumoresektion auf die Resektionshöhlenwand appliziert. Die magnetischen, eisenoxidhaltigen Partikel werden in sechs einstündigen Sitzungen durch ein von außen angelegtes, schnell wechselndes Magnetfeld im NanoActivator® aktiviert, was Wärme erzeugt. Dadurch werden die Tumorzellen entweder zerstört (Thermoablation) oder für zusätzliche Behandlungsansätze wie Strahlentherapie und/oder Chemotherapie sensibilisiert (Hyperthermie). Die Wirksamkeit dieser Zusatztherapien wird deutlich verbessert, während das umliegende Gewebe geschont wird.

Ablauf der Therapie

Vor einer Behandlung mit dem NanoTherm® Therapiesystem muss geklärt werden, ob metallhaltige Objekte im Körper im Umkreis von 40 cm des Tumors entfernt werden müssen (hiezuh zählen metallische Zahnfüllungen, Zahnkronen, metallischer Zahnersatz, künstliche Gelenke, Schrauben u.ä.) – diese würden sich sonst während der Therapie erhitzen. Der behandelnde Arzt wird eventuelle weitere Schritte mit dem Patienten besprechen. Die Tumorbehandlung mit NanoTherm® gliedert sich in drei Schritte:



1. Analyse des Tumors

Zunächst wird der Tumor mit einem bildgebenden Verfahren vermessen (z. B. Computertomografie, MRT oder PET). So können die Dosis und die Position für das Einspritzen der Nanopartikel optimal geplant werden.

2. Instillation der Nanopartikel in den Tumor

Der Arzt instilliert oder appliziert die NanoTherm® Flüssigkeit präzise an der gewünschten Stelle. Außerdem legt er einen Zugang in Form eines Katheters für eine direkte Temperaturmessung und Überwachung im Behandlungsbereich während der ersten NanoActivator® Sitzung.

3. Behandlungssitzungen im Magnetwechselfeld

Der NanoActivator® ist ein speziell entwickeltes medizintechnisches Gerät, das ein magnetisches Wechselfeld für die Aktivierung der Nanopartikel erzeugt und so die gewünschte Temperaturverteilung im Behandlungsgebiet sicherstellt. Der Patient absolviert sechs Sitzungen zu je einer Stunde im Zeitraum von drei Wochen. Danach ist die NanoTherm Therapie abgeschlossen.

Therapie-Ergebnisse

Seit 2011 besitzt MagForce AG das europäische CE-Zertifikat („European Certification“) und somit die offizielle Zulassung der NanoTherm® Therapie für die Behandlung von Glioblastomen in Deutschland und allen Mitgliedstaaten der Europäischen Union.

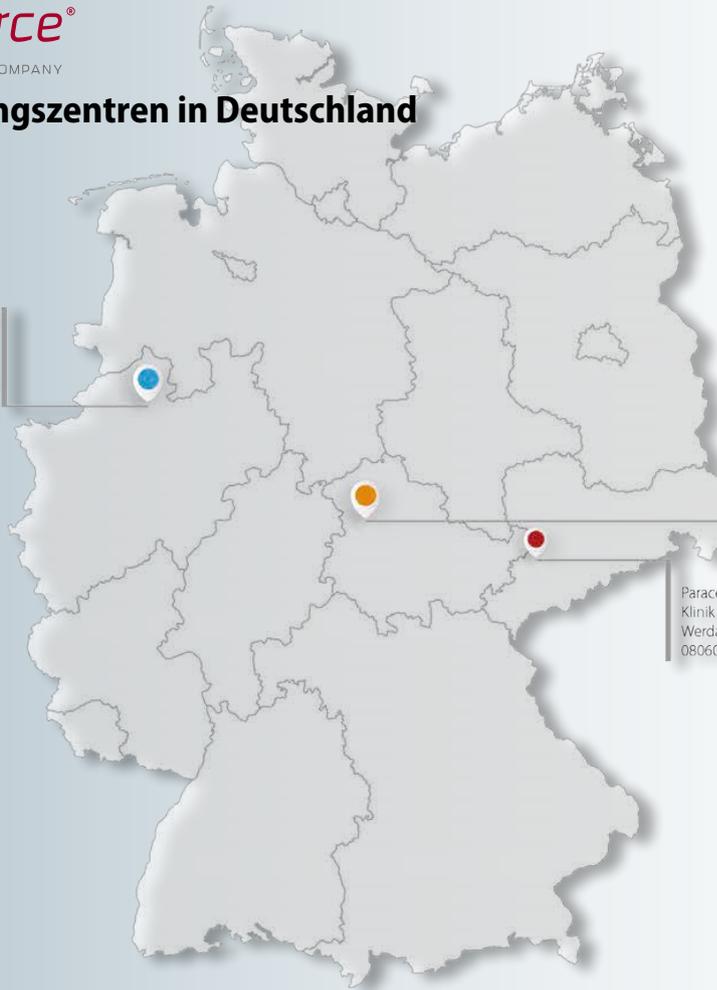
Die Wirksamkeit des NanoTherm® Therapiesystems wurde erfolgreich in klinischen Studien getestet und kommt seither bei der Behandlung von Glioblastomen zum Einsatz.

magforce[®]

THE NANOMEDICINE COMPANY

Behandlungszentren in Deutschland

Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1
Gebäude A1
48149 Münster



Hufeland Klinikum
Standort Mühlhausen
Langensalzaer Landstraße 1
99974 Mühlhausen

Paracelsus Klinikum Sachsen
Klinik Zwickau
Werdauer Straße 68
08060 Zwickau

Für den Kontakt zu den Behandlungszentren,
wenden Sie sich an uns unter der gebührenfreien
Nummer 0800 - 66 46 46 1



Informationen für Patienten und Angehörige zum Thema
Diagnose Glioblastom finden sie hier:

www.diagnose-glioblastom.de



SCAN ME

Veterinärmedizinische Universität Wien
Neue Therapie bei aggressivem Blutkrebs mit schlechter Prognose

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine aggressive Form von Blutkrebs, die Kinder und Erwachsene betrifft. In Fällen mit besonders schlechter Prognose wird dieser Krebs durch onkogene Fusionsproteine ausgelöst, an deren Bildung das Gen Nucleoporin 98 (NUP98) beteiligt ist. Eine soeben in der renommierten Fachzeitschrift „Blood“ veröffentlichte Studie der Vetmeduni Vienna präsentiert nun einen neuen therapeutischen Ansatz zur Bekämpfung dieser Krankheit. Demnach wirken für andere Krebsarten bereits zugelassene Therapeutika auch bei dieser Form von AML.

Genetische Umlagerungen, an denen das NUP98-Gen beteiligt ist, sind seltene genetische Ereignisse, die aber bei AML immer wieder auftreten und mit einer besonders schlechten Prognose verbunden sind – und zwar ganz besonders, wenn dieser Vorgang bei Kindern und Jugendlichen auftritt. In einer Kooperation des Instituts für Biochemie und des Instituts für Pharmakologie der Vetmeduni Vienna konnten nun unter Beteiligung internationaler Forschungsgruppen erstmals Gene identifiziert werden, die direkt durch NUP98-Fusionsproteine aktiviert werden.

Nachahmung von AML im Mausmodell

Zur Untersuchung der molekularen Mechanismen von NUP98-Fusionsproteinen entwickelte Johannes Schmöllerl, Erstautor der Studie und Mitglied des Forschungsteams am Institut für Biochemie der Vetmeduni Vienna, neuartige Mausmodelle, die den seltenen Blutkrebs AML nachahmen. Zu diesem Zweck arbeitete er mit Ines Barbosa aus der Gruppe von Johannes Zuber am Forschungsinstitut für Molekulare Pathologie (IMP) des Vienna BioCenter zusammen. „Dank dieser neuen Modellsysteme konnten wir die Krankheit in einem bisher nicht möglichen Ausmaß molekular untersuchen. Darüber hinaus konnten wir neue experimentelle Therapien testen, die in der Klinik dringend benötigt werden“, sagt Johannes Schmöllerl.

Für andere Krebsarten zugelassene Therapeutika wirken auch bei AML

„Als wir die aus den Maus-Modellen erhaltenen Daten analysierten, stellten wir fest, dass diese Onkogene die Expression des Enzyms CDK6 direkt aktivieren. Das ist deshalb bemerkenswert, da direkt auf CDK6 wirkende molekulare Inhibitoren bereits in der Klinik zur Therapie anderer Krebsarten eingesetzt werden“, erklärt Florian Grebien, Hauptautor der Studie und Leiter des Instituts für Medizinische Biochemie der Vetmeduni Vienna.

Um vor diesem Hintergrund eines neuen Therapieansatzes CDK6 genauer zu untersuchen, arbeitete das Forschungsteam mit der Gruppe um Veronika Sexl vom Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Vetmeduni Vienna zusammen. Gemeinsam fanden sie heraus, dass eine CDK6-Hemmung auf von PatientInnen stammende Leukämiezellen mit NUP98-Fusionsproteinen sehr stark wirkt. Im Mausmodell der NUP98-Fusionsleukämie verbesserte die Behandlung mit CDK6-Inhibitoren das Überleben der Versuchstiere signifikant. Weitere klinische Studien sind nun erforderlich, um die Wirksamkeit einer gezielten CDK6-Hemmung bei an AML erkrankten Menschen zu bestätigen.

AML: Krebserkrankung mit schlechter Prognose

Genetische Veränderungen unter Beteiligung des NUP98-Gens treten bei AML immer wieder auf und sind besonders bei jungen PatientInnen mit einer schlechten Prognose verbunden. Aufgrund großer Chromosomenaberrationen wird ein Teil des NUP98-Gens mit anderen Genen auf verschiedenen Chromosomen fusioniert, was zur Expression neuer chimärer Proteine führt. Diese sogenannten Fusionsproteine existieren in gesunden Zellen normalerweise nicht und wirken – so auch bei AML – oft als starke onkogene Treiber. Da jedoch keine menschlichen Zelllinien existieren, die zur Untersuchung von NUP98-Fusionspro-

teinen verwendet werden können, waren die molekularen Details, wie NUP98-Fusionsproteine zu Leukämie führen, bisher unbekannt. Der vorliegenden Studie gelang es nun hier erstmals Licht ins Dunkel zu bringen und einen wesentlichen Beitrag zur Entstehung und Therapie von AML zu leisten.

Julius-Maximilians-Universität Würzburg Schmerztherapie: Neue molekulare Sonden für Opioid-Rezeptoren

Für die Verbesserung der Schmerztherapie könnte es ein wichtiger Fortschritt sein: Dank neu entwickelter molekularer Sonden lässt sich das Verhalten einzelner Opioid-Rezeptoren jetzt sehr genau untersuchen.

Starke Schmerzmittel sind bei der Therapie von Krebs und Herzinfarkten sowie in der operativen Medizin sehr wichtig. Sie entfalten ihre Wirkung, indem sie im Körper an die sogenannten Opioid-Rezeptoren binden.

Diese Schmerzmittel haben eine hervorragende Wirksamkeit, aber auch schwere Nebenwirkungen. Da ist zum einen die Gefahr der Abhängigkeit, zum anderen kommt es bei den Patientinnen und Patienten zur Toleranz – bei wiederholter Anwendung lässt die Wirksamkeit der Mittel nach. Das bedeutet, dass die Dosis über die Zeit immer weiter erhöht werden muss, um die gleiche Wirkung zu erzielen.

Grundlagenforschung über Opioid-Rezeptoren

Schmerzmittel mit weniger drastischen unerwünschten Wirkungen bei gleich guter Wirksamkeit wären darum sehr wünschenswert. Auf diesem Gebiet forscht Michael Decker, Professor für Pharmazeutische und Medizinische Chemie an der Julius-Maximilians-Universität (JMU) Würzburg. Sein Team will unter anderem das Grundlagenwissen über die Opioid-Rezeptoren erweitern.

Neuigkeiten auf diesem Gebiet stellt Decker nun in der Zeitschrift „Angewandte Chemie“ gemeinsam mit Sébastien Granier vom Institut de Génomique Fonctionnelle in Montpellier, Peter Gmeiner von der Universität Erlangen-Nürnberg und insbesondere Professor Davide Calebiro von der Universität Birmingham vor. An der Arbeit beteiligt waren außerdem die JMU-Promovierenden Christian Gentzsch, Kerstin Seier und Antonios Drakopoulos.

Die Rezeptoren bilden auch kurzlebige Paare

Das Team hat sich mit einer Frage befasst, die in der Wissenschaft bislang kontrovers diskutiert wird. „Bis jetzt ist unklar, ob die schmerzstillende Wirkung von einzelnen Opioid-Rezeptoren vermittelt wird oder ob es dafür nötig ist, dass sich die Rezeptoren zu Paaren oder größeren Verbänden aggregieren“, erklärt Decker. Für all diese Möglichkeiten seien schon Belege gefunden worden.

„Unsere Ergebnisse dürften die bisher widersprüchlichen Annahmen nun versöhnen“, sagt Davide Calebiro, der bis vor Kurzem an der JMU geforscht hat. „Tatsächlich liegen die meisten Opioid-Rezeptoren einzeln in der Zellmembran vor. Ein kleiner Teil bildet aber Zweierpaare. Deren Lebensdauer ist zwar sehr kurz, aber sie sind statistisch signifikant nachweisbar.“

Dieser Befund könnte sehr wichtig sein: „Es gibt Hinweise darauf, dass die Rezeptorpaare andere pharmakologische Wirkungen haben als einzelne Rezeptoren“, sagt Decker. Darum könnten auf Basis dieses Wissens vielleicht neue Schmerzmittel entwickelt werden, die ein günstigeres Wirkprofil besitzen.

Hochselektive Liganden entwickelt

Zu seinem Ergebnis kam das Forschungsteam, weil es zuvor hochselektive Fluoreszenzliganden für einen Subtypen der Rezeptoren entwickelt hat, für den sogenannten mu-Opioid-Rezeptor (MOR). Dieser ist der wichtigste der drei Rezeptor-Subtypen. An ihm wird die gewünschte schmerzstillende, aber auch die suchterzeugende Wirkung ausgelöst. Die neuen Liganden kann man als molekulare Sonden nutzen, um den Rezeptor hochspezifisch zu kennzeichnen und sein Verhalten mittels Einzelmolekül-Fluoreszenzmikroskopie in lebenden Zellen zu beobachten.

Nun arbeiten die Forscher daran, auch für die beiden anderen Rezeptor-Subtypen (delta und kappa; DOR und KOR) fluoreszierende Liganden herzustellen, um deren Verhalten in der Zellmembran ebenfalls zu analysieren. Beim KOR ist das bereits gelungen (A. Drakopoulos et al., Journal of Medicinal Chemistry 2020, im Druck).

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e. V. **Bestrahlung nach Prostatakrebs- Operation erst bei PSA-Anstieg**

Prostatakrebs wird heute in der Mehrzahl der Fälle so rechtzeitig diagnostiziert, dass keine Fernmetastasen vorliegen, und kann daher oft vollständig geheilt werden, entweder durch eine Strahlentherapie oder durch eine Operation. Nach einer Operation kann zusätzlich eine Bestrahlung notwendig sein. Durch diese anschließende („adjuvante“) Strahlentherapie wird eine lange Rezidivfreiheit erreicht. Unklar war bisher, ob eine Strahlentherapie direkt erfolgen sollte oder erst, wenn der PSA-Wert* wieder ansteigt. Eine kürzlich publizierte Studie zeigte, dass mit letzterem eine ähnlich hohe 5-Jahres-Rezidivfreiheit erzielt werden kann wie mit der adjuvanten Strahlentherapie.

Prostatatumoren, die sich auf das Prostatagewebe beschränken und nicht weiter gestreut haben, werden mit kurativer Zielsetzung (Heilungsabsicht) behandelt. Dabei kann primär eine Operation oder eine Bestrahlung

(Radiotherapie) erfolgen. Günstig beim Prostatakarzinom ist, dass durch die Messung des sogenannten PSA-Wertes im Blut ein erneutes Tumorwachstum frühzeitig entdeckt wird.

Nach einer Operation, bei der die gesamte Prostata und die Lymphknoten im Becken entfernt werden („radikale Prostatektomie mit Lymphadenektomie“) wird oft eine Strahlentherapie angeschlossen. Univ.-Prof. Dr. Rainer Fietkau, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) betont, dass die postoperative Strahlentherapie ein wichtige Ergänzung zur Operation ist. Doch der optimale Zeitpunkt dieser Bestrahlung wird immer wieder kontrovers diskutiert. „Wir wissen aus Studien, dass eine sogenannte adjuvante (d. h. „zur Sicherheit“ sich nach der Operation anschließende) Bestrahlung das Risiko eines biochemischen Rezidivs bei Hochrisiko-Patienten nach radikaler Prostatektomie halbiert.“

Es gibt Hinweise und Berichte, dass anstelle der adjuvanten Bestrahlung eine frühzeitige Salvage-Radiotherapie (d. h. Bestrahlung erst bei erneutem Anstieg des PSA-Wertes) eine ähnlich gute langfristige biochemische Kontrolle ermöglichen könnte – bei niedrigerer Behandlungstoxizität. Die vorliegende Studie sollte diese Frage klären und verglich die biochemische Kontrolle des Tumorwachstums (bzw. die biochemische Progression) bei Patienten nach adjuvanter und Salvage-Radiotherapie. Es han-

delte sich um eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie (Nicht-Unterlegenheits-Studie) in 32 onkologischen Zentren in Australien/Neuseeland. In die Studie eingeschlossen wurden 333 Patienten nach radikaler Prostatektomie mit hohem Risiko für ein Rezidiv (entsprechend den Risikokriterien in der feingeweblichen Untersuchung, d. h. nicht-tumorfreie Resektionsränder bzw. Ausdehnung über die Grenzen der Prostata hinaus). Die Patienten waren in gutem Allgemeinzustand (ECOG-Performance-Status 0-1) und hatten einen postoperativen PSA-Wert von maximal 0,1 ng/ml. Sie wurden zu gleichen Teilen elektronisch randomisiert und erhielten entweder innerhalb von sechs Monaten nach der radikalen Prostatektomie eine adjuvante Bestrahlung (n=166) oder eine frühzeitige Salvage-Bestrahlung bei einem PSA-Wert ab 0,2 ng/ml (n=167). Die Patienten wurden stratifiziert nach Bestrahlungszentrum, präoperativem PSA-Wert, Gleason-Score (feingeweblichem Befund), Status der Resektionsränder und Beteiligung der Samenbläschen. Die Bestrahlung des Prostatabettes war in beiden Gruppen gleich (64 Gy in 32 Fraktionen), eine Androgenentzugstherapie erfolgte nicht. Primärer Endpunkt war das Ausbleiben einer biochemischen Progression. Für eine Nicht-Unterlegenheit der Salvage-Bestrahlung war gefordert, dass die biochemische 5-Jahres-Progressionsrate nicht mehr als 10 % über der 5-Jahres-Progressionsrate nach adjuvanten Radiotherapie lag. In der Salvage-Gruppe hatten 84 Patienten (50 %) eine Be-

strahlung wegen ansteigenden PSA-Werten* erhalten. Die Nachbeobachtungszeit betrug median 6,1 Jahre (IQR 4,3–7,5). Ein unabhängiges Studien-Überwachungskomitee empfahl im Verlauf die vorzeitige Beendigung der Patientenrekrutierung wegen unerwartet geringer Ereignisraten.

Die biochemische 5-Jahres-Rezidivfreiheit lag in der Gruppe mit adjuvanter Bestrahlung bei 86 % und in der Salvage-Gruppe bei 87 % (P-Wert für Nicht-Unterlegenheit: 0,15). Die Rate urogenitaler Toxizität (\geq Grad 2) war in der Salvage-Gruppe mit 90/167 Patienten (54 %) niedriger als bei adjuvanter Bestrahlung mit 116/166 Patienten (70 %). Die Rate gastrointestinaler Toxizität (\geq Grad 2) war in beiden Gruppen ähnlich (bei Salvage-Bestrahlung 16 Patienten [10 %] und bei adjuvanter Bestrahlung 24 Patienten [14 %]).

„Obwohl die Studie formal-statistisch die prä-spezifizierte Nicht-Unterlegenheit der Salvage-Bestrahlung nicht belegen konnte, so zeigte sie trotzdem, dass die Salvage-Radiotherapie vergleichbare Ergebnisse liefert wie die adjuvante Bestrahlung“, kommentiert Frau Univ.-Prof. Dr. Stephanie E. Combs, Pressesprecherin der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO). „Eine Bestrahlung nur bei Bedarf, also bei einem PSA-Anstieg, war nur bei jedem zweiten Patienten notwendig, ersparte also praktisch der Hälfte der Patienten eine Bestrahlung des Prostatabettes und die damit

verbundenen Nebenwirkungen. Wir müssen daher individuell vorgehen und auch abhängig von Risikofaktoren die Entscheidung zur direkten postoperativen Strahlentherapie treffen. In manchen Fällen kann ein abwartendes Verhalten mit einer Salvage-Bestrahlung bei PSA-Anstieg genau so effektiv sein. "

Univ.-Prof. Dr. Rainer Fietkau weist auf einen weiteren wichtigen Punkt hin: Die Salvage-Bestrahlung erfolgte innerhalb von vier Monaten, nachdem der PSA-Wert über 0,2 ng/ml angestiegen war, also sehr bald, nachdem die PSA-Rezidiv-Diagnose gestellt wurde. „Dies ist sehr wichtig, da wir wissen, dass sich die Prognose der Patienten verschlechtert, wenn der PSA-Wert Werte von 0,5 - 0,8 ng/ml bis zur Rezidivbestrahlung übersteigt. Dies müssen die Patientin wissen und entsprechend überwacht werden.

*Bei Prostatakrebs steigt im Blut der sogenannte PSA-Wert, das Prostata-spezifische Antigen, an. Dieses Enzym wird von Prostatazellen gebildet, besonders von bösartig veränderten Zellen. Der Wert eignet sich daher zur Therapiekontrolle, denn er normalisiert sich wieder bei vollständiger Tumorentfernung. Ein Rückfall (Rezidiv) zeigt sich in der Regel als erstes durch einen erneuten Anstieg des PSA-Wertes. Da die Patienten meistens zu diesem Zeitpunkt keine Symptome eines Rezidivs haben, spricht man auch von biochemischem Rezidiv bzw. biochemischer Progression.

Leben mit Krebserkrankungen
Informationen



Leben mit Krebserkrankungen

**Informationen zu Krebserkrankungen finden.
Krebserkrankungen verstehen. Sicherheit im
Umgang mit Krebserkrankungen erwerben.**

Die Diagnose Krebs ist für viele Menschen ein Schock, der stark verunsichert.

 NOVARTIS

Die folgenden Webseiten sollen Ihnen helfen,

- bei Krebserkrankungen den Überblick zu behalten,
- Anzeichen und Symptome einer Krebserkrankung zu erkennen,
- die Prinzipien von Krebstherapien zu verstehen und
- sich über die Dinge, die Sie bei einer Krebserkrankung selbst tun können, zu informieren.



Fortgeschrittene systemische Mastozytose (advSM)

www.leben-mit-advsm.de



Akute Myeloische Leukämie (AML)

www.leben-mit-aml.de



Brustkrebs

www.leben-mit-brustkrebs.de



Immunthrombozytopenie (ITP)

www.leben-mit-itp.de



Chronische Myeloische Leukämie (CML)

www.leben-mit-cml.de



Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)

www.leben-mit-gist.de



Hautkrebs

www.leben-mit-hautkrebs.de



Hypophysentumoren

www.leben-mit-hypophysentumoren.de



Lungenkrebs

www.lungenkrebs-verstehen.de



Myelofibrose (MF)

www.leben-mit-myelofibrose.de



Neuroendokrine Tumoren (NET)

www.leben-mit-net.de



Polycythaemia Vera (PV)

www.leben-mit-pv.de



Transfusionen

www.leben-mit-transfusionen.de



Novartis Klinische Forschung

www.klinischeforschung.novartis.de



Quellen

Presseinformationen veröffentlicht von:

Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC) vom 19.10.2020

Gesellschaft Deutscher Chemiker e. V. vom 16.10.2020

Ludwig Boltzmann Gesellschaft vom 16.10.2020

Paul Scherrer Institut (PSI) vom 28.09.2020

Goethe-Universität Frankfurt am Main vom 29.09.2020

Deutsches Krebsforschungszentrum (dkfz) vom 20.08.2020

Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn vom 04.08.2020

Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC) vom 09.06.2020

Veterinärmedizinische Universität Wien (vetmeduni Vienna) vom 06.05.2020

Julius-Maximilians-Universität Würzburg vom 25.03.2020

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e. V. (DEGRO) vom 20.10.2020

Universitätsklinikum Jena vom 28.04.2020

Gesellschaft Deutscher Chemiker e. V. (GdCh) vom 17.03.2020

Leibniz Universität Hannover vom 11.09.2020

Deutsches Krebsforschungszentrum (dkfz) vom 20.08.2020

Deutsches Krebsforschungszentrum (dkfz) vom 22.09.2020

Universitätsklinikum Leipzig vom 14.08.2020

¹DKH vom 14.05.2020

<https://idw-online.de/de/news747450>

²KID vom 17.12.2019

<https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/grundlagen/krebsstatistiken.php>

Wir danken folgenden Firmen für die freundliche Unterstützung im Rahmen der Erstellung des Innovationsreportes



Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
www.roche-onkologie.de



Intuitive Surgical Deutschland GmbH
Am Flughafen 6
79108 Freiburg
www.intuitive.com



THE NANOMEDICINE COMPANY

Magforce AG
Max-Planck-Straße 3
12489 Berlin
www.magforce.com



AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Mainzer Straße 81
65189 Wiesbaden
www.abbvie.de



Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
www.novartis.de

Herausgeber

Sächsische Krebsgesellschaft e. V.
Schlobigplatz 23
08056 Zwickau

Telefon 0375-28 14 03
Fax 0375-28 14 04
E-Mail info@skg-ev.de
URL www.skg-ev.de

Spendenkonto

IBAN DE87 8704 0000 0255 0671 01
BIC COBADEFFXXX

Spenden sind steuerbegünstigt.