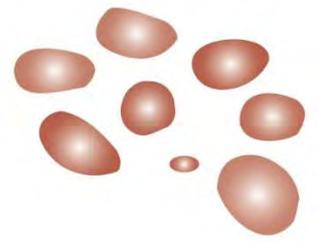


Gesellschaft für
KinderKrebsForschung



Mehr Forschung. Mehr Leben.

Tätigkeitsbericht 2020



Impressum

Gesellschaft für KinderKrebsForschung e.V.
gemeinnütziger Verein
Am Beerenmoosgraben 20B
82269 Geltendorf
Tel.: 08193-4091562
E-mail: kontakt@gkkf.de
www.kinder-krebs-forschung.de

Redaktion

Jörg Kaufmann (verantwortlich)
Tanja Singer (Öffentlichkeitsarbeit & Kooperation)
Kai Spille (Finanzen)
Annette Graf

Fotos

Martin Storz
Sebastian Sonntag
Tanja Singer
Julia Andres

Inhalt

- 3 Vorwort
- 4-5 Vorstand / wissenschaftlicher Beirat
- 6-19 Forschungsprojekte
- 20-21 Öffentlichkeitsarbeit
- 22-26 Veranstaltungen & Kooperationen
- 27-28 Finanzen



Vorwort

Liebe Mitglieder,

2020 war für uns alle ein sehr herausforderndes Jahr. Plötzlich brach eine Pandemie über die Welt, sehr viele Menschen wurden krank, viele starben und um sie zu schützen mussten die Regierungen Quarantäne- und Lockdown-Regeln erlassen und die Menschen in ihrer Freiheit einschränken. Ähnlich ergeht es auch den Kindern und Jugendlichen, die an Krebs erkranken, und ihren Familien. Vom einen auf den anderen Tag ist nichts mehr wie es vorher war und Vieles, was früher normales Leben war ist plötzlich lebensgefährlich, selbst so harmlose Dinge, wie mit anderen Kindern auf dem Spielplatz zu spielen. Krebs bei Kindern betrifft zum Glück nur einen sehr kleinen Teil der Kinder und Jugendlichen, aber gerade für sie wollen wir erreichen, dass es in Zukunft bessere Behandlungsformen und größere Heilungschancen auch bei den seltenen Formen von Kinderkrebs gibt. Und damit wir unserem großen Ziel, Krebs bei Kindern heilbar zu machen, immer näherkommen, brauchen wir Ihre Unterstützung. Ich danke allen unseren Mitgliedern und Spendern, dem ehrenamtlich tätigen wissenschaftlichen Beirat, unseren Mitgliedern im Vorstand, sowie allen, die von unserer Arbeit erzählen und uns unterstützen.

Ich bin immer wieder beeindruckt vom Ideenreichtum, den wir hier erleben dürfen. In unserem Tätigkeitsbericht möchten wir Ihnen einige dieser Aktionen vorstellen, sowie die Forschungsprojekte präsentieren, die wir mit den Spenden unterstützen konnten, und Ihnen so einen Einblick in das Jahr 2020 geben.

Gerade in diesem fordernden Jahr ist umso erfreulicher, dass die Spendenbereitschaft nicht nachgelassen hat und wir so einige Projekte unterstützen konnten.

Ich möchte mich bei Ihnen, liebe Mitglieder und Förderer, ganz besonders bedanken, denn durch Ihre ausdauernde und tatkräftige Hilfe bringen Sie uns in kleinen, aber stetigen Schritten unserem hochgesetzten Ziel immer näher. Vielen Dank dafür!

Herzlichst Ihr Jörg Kaufmann



Vorstand & wissenschaftl. Beirat

Der in der Mitgliederversammlung im Oktober 2019 wiedergewählte Vorstand war auch im Jahr 2020 ehrenamtlich und mit großem Engagement für den Verein tätig. Auch in diesem Jahr wurde der Vorstand von einem wissenschaftlichen Beirat unterstützt. Der Beirat, dem renommierte Wissenschaftler aus dem Bereich Kinderonkologie aus ganz Deutschland beiwohnen, berät vor allem fachlich und hilft somit bei den Entscheidungen über die Finanzierung von Forschungsprojekten.

Im Jahr 2020 gehörten folgende Wissenschaftler dem Beirat an:

Prof. Dr. Arndt Borkhardt, Universitätsklinik Düsseldorf
Prof. Dr. Franz Brümmer, Universität Stuttgart
Prof. Dr. Karl Welte, Universitätskinderklinik Tübingen
Prof. Dr. Irene Schmid, Dr. von Haunersches Kinderspital München

Administrativ wurde der Vorstand im Jahr 2020 weiterhin durch eine Mitarbeiterin unterstützt. Die Finanzierung dieser Stelle wurde auch in diesem Jahr komplett von einer externen Stiftung übernommen.

Der Vorstand setzt sich zusammen aus:

Jörg Kaufmann
1. Vorsitzender



Tanja Singer
2. Vorsitzende



Prof. Dr. med. Rupert Handgretinger
3. Vorsitzender



Kai Spille
Schatzmeister



Eric Schüssler
Schriftführer
Internet & Netzwerk



Dr. med. Kerstin Bartelheim
Beisitzerin
Forschung



Julia Andres
Beisitzerin





Forschungsprojekte

Im Jahr 2020 unterstützte die Gesellschaft für KinderKrebsForschung 8 Forschungsprojekte. Eines der Projekte endete in diesem Jahr erfolgreich und 3 Forschungsprojekte durften wir neu anschieben.

„Intrathekale Chemotherapie mit Vismodegib bei SHH-Medulloblastomen“

Projektleiter: Prof. Dr. Ulrich Schüller

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Die Gesellschaft für KinderKrebsForschung unterstützte dieses Projekt mit 31.800 Euro

Dieses Projekt wurde im Jahr 2020 erfolgreich beendet.

Zusammenfassung des Projektvorhabens:

Hirntumore sind die zweithäufigste Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter und verantwortlich für die größte Zahl an Todesfällen. Der häufigste maligne Hirntumor bei Kindern ist das Medulloblastom. Wesentliche Probleme der Behandlung von Medulloblastomen sind die leptomeningeale Tumoraussaat, das Auftreten von Tumorrezidiven sowie die unzureichende Penetration der Blut-Hirn-Schranke durch potentiell wirksame Medikamente.

Die Unterscheidung von vier Medulloblastom-Subgruppen anhand ihres molekulargenetischen Profils macht jedoch eine gruppenspezifische Risikostratifizierung möglich und gibt einen Anhalt für mögliche molekulare Ziele zur Tumorbehandlung. Zur Behandlung von Medulloblastomen mit Mutationen im Sonic-Hedgehog (SHH)-Signalweg, die eine der vier molekularen Subgruppen darstellen, steht der Smoothed (SMO)-Inhibitor Vismodegib zur Verfügung. Zwar ist die systemische Gabe von Vismodegib wirksam in der Behandlung der Tumorerkrankung, sie kann in pädiatrischen Patienten aber zur Ausbildung von Knochendefekten wie dem vorzeitigen Schluss der Wachstumsfuge führen. Eine Behandlung der Patienten mit Vismodegib auf systemischem Wege ist daher obsolet. Für konventionelle Chemotherapeutika gibt es grundsätzlich auch die Möglichkeit der intrathekalen Applikation, die sich in Studien als erfolgreich erwiesen hat und für verschiedene ZNS-assoziierte maligne Erkrankungen als Therapiestandard gilt. Die intrathekale Therapie von SHH Medulloblastomen mit dem SMO-Inhibitor Vismodegib könnte daher eine Möglichkeit sein, den Primärtumor sowie gegebenenfalls im Liquor zirkulierende Tumorzellen gezielt zu bekämpfen. Nebeneffekte der systemischen Therapie mit SMO-Inhibitoren, wie die Ausbildung von Knochenwachstumsstörungen, könnten jedoch auf diese Weise vermieden werden. Zur präklinischen Evaluation des Effekts neuer therapeutischer Strategien in Tumorerkrankungen haben sich Mausmodelle bewährt. Für Medulloblastome aus der SHH-Gruppe haben wir in der Vergangenheit bereits verschiedene Mausmodelle entwickelt, die aufgrund von Mutationen innerhalb des SHH –Signalwegs Tumoren ausbilden, die humanen SHH Medulloblastomen in vielerlei Hinsicht sehr ähnlich sind. Im Rahmen des hier beschriebenen Projektes sollen solche Modelle benutzt werden, um die Wirkung von intrathekal verabreichtem Vismodegib im Vergleich zum systemisch verabreichten Vismodegib zu evaluieren. Dabei erfolgt die intraventrikuläre Gabe des Inhibitors über eine subkutan implantierte Mikropumpe, die die Chemotherapie eines Medulloblastompatienten über ein Rickham-Reservoir simuliert. Im Anschluss an die Behandlung werden die Mäuse sowohl in Hinblick auf Tumorwachstum und Überlebenszeit als auch auf das mögliche Vorliegen von Knochenwachstumsstörungen untersucht. Die Ergebnisse sollen dazu beitragen, den Weg für ein innovatives und hochspezifisches Therapiekonzept für SHH-Medulloblastome zu bahnen.

Ergebnisse:

Bei der detaillierten Planung der Experimente hat sich herausgestellt, dass die Applikation einer Mikropumpe in sehr jungen Mäuse nicht praktikabel ist. Aus diesem Grunde haben wir die Math1-cre::Ptch1^{Fl/Fl} Mäuse an den Postnataltagen 11, 12 und 13 entweder durch eine orale Gabe oder durch eine intraventrikuläre Injektion der Kontrollsubstanz (Placebo) oder von Vismodegib behandelt. Anschließend haben wir die Tiere bis zum 50. Lebensstag beobachtet. Wie in Abbildung 1 gezeigt, konnten wir nicht nur die bekannte Wirkung der oralen Applikation von Vismodegib auf das Wachstum von Medulloblastomen zeigen, sondern auch reproduzieren, dass Math1-cre::Ptch1^{Fl/Fl} Mäuse ohne jede Therapie schon nach ca. 20 Tagen versterben. Die zu beantwortende Frage war jedoch zunächst, ob auch eine intraventrikuläre Therapie mit Vismodegib antitumorale Effekte mit sich bringen würden.

Bislang haben wir dafür zwei verschiedene Konzentrationen ausgetestet.

Eine Applikation von 0,2 mg/kg/Tag hat dabei einen geringen, eine Applikation von 1,6 mg/kg/Tag aber einen signifikanten Effekt auf das Überleben der Tiere gehabt, der fast an die Wirkung der oralen Applikation heranreicht

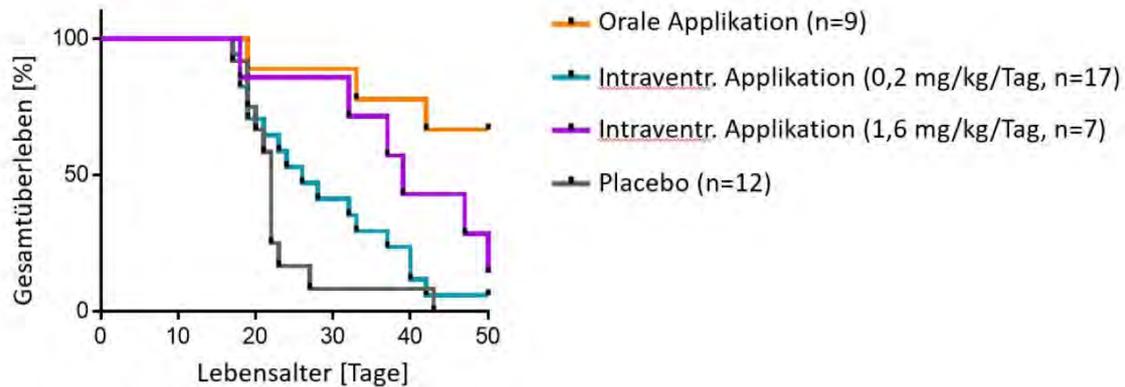


Abbildung 1: Überleben Tumor-tragender Mäuse (Math1-cre::Ptch1FI/FI) in Abhängigkeit von der Therapie. Wie erwartet erliegen Placebo-behandelte Tiere rasch ihrem Tumorleiden. Im Gegensatz dazu zeigt die orale Therapie mit Vismodegib gute Ergebnisse mit deutlich verbessertem Überleben. Unsere neuen Ergebnisse zeigen nun, dass auch die intraventriculäre Applikation dosis-abhängig mit einer signifikant verbesserten Überlebensrate einhergeht.

Die zweite, ebenso wichtige Frage, die wir innerhalb des Forschungsprojektes beantworten wollten, war, ob wir die dramatischen Nebenwirkungen auf das Knochenwachstum, die eine orale Therapie mit Vismodegib mit sich bringt, durch die intraventriculäre Applikation umgangen werden kann. Gemessen haben wir dies zunächst durch das tägliche Messen der Tibiallänge (siehe Abbildung 2). Unsere Ergebnisse zeigen den Effekt der oralen Applikation eindrucksvoll, einen Effekt, der diese Art von Therapie bei kleinen Kindern unmöglich macht. Unsere Ergebnisse zeigen aber auch, dass eine intraventriculäre Applikation, zumindest bis zu einer Konzentration von 1,6 mg/kg/day, diese Nebenwirkungen nicht zeigt.

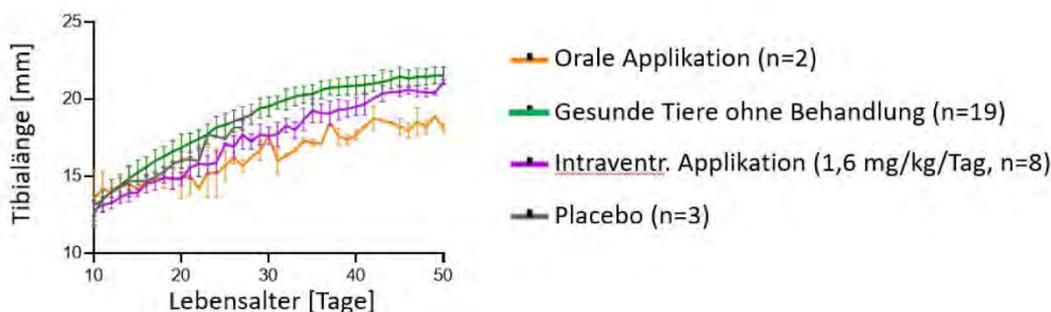


Abbildung 2: Längenwachstum Tumor-tragender Mäuse (Math1-cre::Ptch1FI/FI) in Abhängigkeit von der Therapie. Wie erwartet zeigen Tiere, welche Vismodegib oral erhalten haben, ein deutlich eingeschränktes Längenwachstum. Diese Einschränkung kann in intrathekal behandelten Tieren nicht beobachtet werden

Neben der Tibiallänge haben wir in den verschiedenen behandelten Tieren die Knochen auch morphologisch analysiert, um die Entwicklung der Knochen noch genauer zu verfolgen. Wie in Abbildung 3 gezeigt, konnten wir dabei erneut die Nebenwirkungen einer oralen Applikation von Vismodegib nachvollziehen. Glücklicherweise haben wir aber auch bei dieser Art von Analysen keine Nebenwirkungen detektiert, wenn die Medikation intrathekal erfolgte. Die Knochen von Mäusen, die intrathekal behandelt wurden, sahen vielmehr aus wie die von Tiere die gar nicht behandelt wurden.

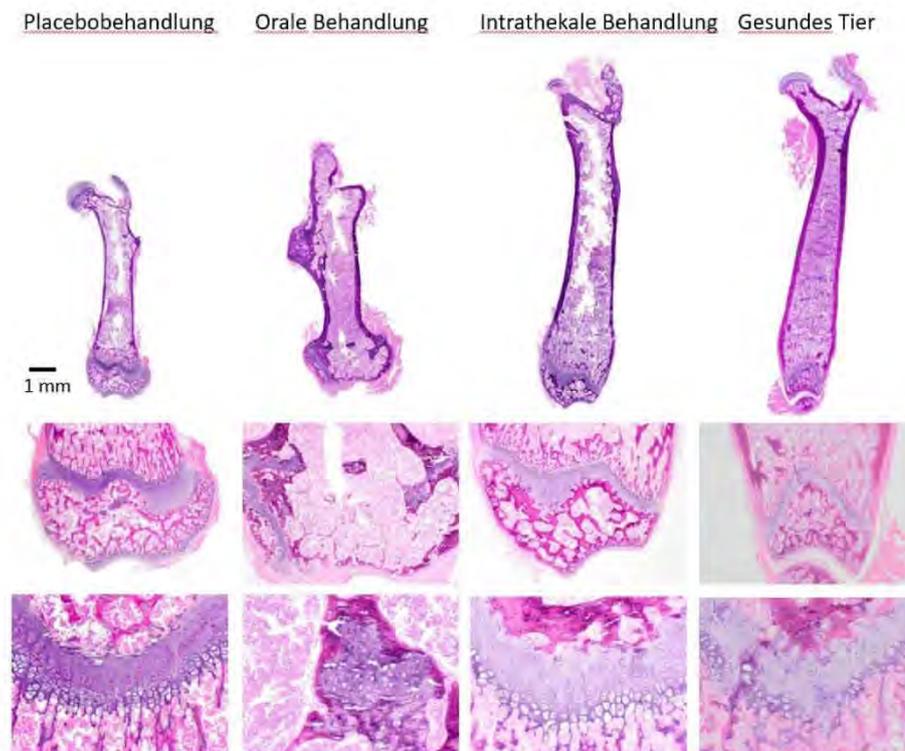


Abbildung 3: Knochenmorphologie Tumor-tragender Mäuse (Math1-cre::Ptch1FI/FI) in Abhängigkeit von der Therapie. Wie erwartet zeigen Tiere, welche Vismodegib oral erhalten haben, deutliche Knochendeformitäten, welche weder in den Placebo-behandelten noch in den intrathekal behandelten noch in gesunden Tieren beobachtet werden können. Die Deformitäten, die hier exemplarisch anhand des Femurs gezeigt sind, betreffen vor allem die Epiphyse, die in den oral behandelten Tieren, aber nicht in den anderen Gruppen einen vorzeitigen Verschluss erfährt.

Ausblick:

Die Ergebnisse dieses Projektes haben vielversprechende neue Möglichkeiten für kleine Kinder mit SHH Medulloblastom in Aussicht gestellt. So könnte die intraventrikuläre Therapie mit Vismodegib (oder anderen SHH Inhibitoren) tatsächlich das Tumorwachstum bremsen, aber zugleich ohne dramatische Nebenwirkungen auf das Knochenwachstum von statten gehen. Die Ergebnisse ermutigen uns, diese Hypothese weiter zu verfolgen. Bevor klinische Studien an Patienten durchgeführt werden können, müssen allerdings noch weitere präklinische Analysen erfolgreich abgeschlossen werden. Hierzu gehören weiterführende extensive Untersuchungen zum Ausschluss von Nebenwirkungen bei intraventrikulärer Vismodegib Applikation, aber auch biologische Untersuchungen wie die detaillierte Aufarbeitung von Tumorproben nach verschiedenen Therapieschemata.

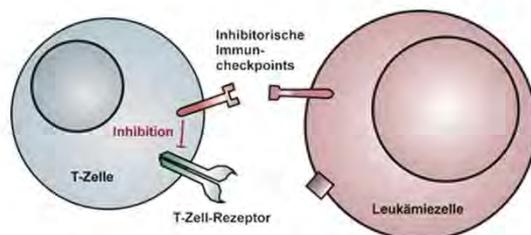
Mechanismen der Co-Inhibition und T-Zell-Erschöpfung bei pädiatrischer akuter lymphatischer Leukämie – prognostische Relevanz und therapeutische Implikation

Projektleiter: Dr. Franziska Blaeschke und Prof. Dr. Tobias Feuchtinger

Dr. von Haunersches Kinderspital München

Die Gesellschaft für KinderKrebsForschung unterstützt dieses Projekt mit 135.980 Euro

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist die häufigste Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter. Körpereigene Abwehrzellen (T-Zellen) sind grundsätzlich über den T-Zell-Rezeptor in der Lage, Krebszellen zu erkennen und zu eliminieren. Wie die Interaktion zwischen T-Zellen und Leukämiezellen im Knochenmark der Patienten stattfindet und warum die T-Zellen nicht in der Lage sind, die Entstehung einer Leukämie zu verhindern, ist bislang noch nicht ausreichend verstanden. Die Interaktion zwischen ALL-Zellen und T-Zellen wird durch eine Vielzahl stimulierender und hemmender Moleküle gesteuert, den sogenannten Immuncheckpointmolekülen. In Vorarbeiten konnten wir zeigen, dass ALL-Zellen inhibitorische Checkpointmoleküle exprimieren und sich so der Erkennung durch das Immunsystem entziehen können. Die Expression kann jedoch intra-/interindividuell sehr variabel sein. Die Wertigkeit der Immuncheckpointexpression für Prognose und Therapie der ALL ist bislang völlig unklar.



In diesem Projekt möchten wir die Expression von Immuncheckpointmolekülen und den Phänotyp der Knochenmark-T-Zellen in einem großen Patientenkollektiv prüfen und die erhobenen Daten mit dem klinischen Verlauf bzgl. Therapieansprechen und Rezidivrisiko korrelieren. Dieses Vorgehen soll die Fragen beantworten: Welche Immuncheckpoints sind in der Interaktion zwischen Leukämie- und T-Zelle von Bedeutung? Welche Moleküle erhöhen das Risiko für ein Rezidiv der Leukämie? Spielt die Expression von Immuncheckpoints für das Ansprechen auf Chemo- oder Immuntherapien eine Rolle? Können wir Veränderungen bzw. Blockade von Immuncheckpoints nutzen, um die aktuell verwendeten Immuntherapien zu verbessern? Ziel des Projektes ist ein besseres Verständnis der Interaktion von Leukämie- und T-Zelle, um darauf basierend Prognosekriterien und neue Therapiemöglichkeiten für Patienten mit ALL zu entwickeln.

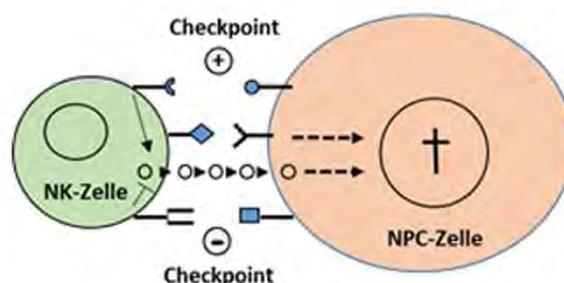
Einfluss von Interferon-beta und Checkpoint-Inhibition auf die zytotoxische Wirkung von Natural Killer Zellen beim Nasopharynxkarzinom

Projektleiter: Prof. Dr. Udo Kontny , Dr. Anna Makowska

Klinik- für Kinder- und Jugendmedizin Universitätsklinikum Aachen

Die Gesellschaft für KinderKrebsForschung unterstützt dieses Projekt mit 115.050 Euro

Das Nasopharynxkarzinom (NPC) ist ein bösartiger Tumor der Rachenhinterwand, der bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen auftritt und bei dessen Entstehung dem Epstein-Barr Virus eine Schlüsselrolle zukommt. Die Tumoren sind von Lymphozyten, Natural Killer (NK)-Zellen und anderen Immunzellen infiltriert, ohne dass diese jedoch in der Lage sind, die Tumorentstehung zu verhindern. Mit dem Therapiestandard einer kombinierten Behandlung aus Chemotherapie und anschließender Radiochemotherapie können heute mehr als 80% der Patienten mit einer nicht metastasierten Erkrankung dauerhaft geheilt werden, durch zusätzliche Gabe von Interferon- β steigen die Heilungsraten auf über 90%. Über den Mechanismus, wie Interferon- β gegen das NPC wirkt, war bis vor kurzem nichts bekannt. In einer ersten Arbeit hierzu konnten wir nachweisen, dass Interferon- β in NPC-Zellen die Bildung des Eiweißstoffes TRAIL auslöst, welches dann an bereits vorhandene spezifische Rezeptoren bindet und dadurch in der Zelle zum programmierten Zelltod, sog. Apoptose führt. Interferone können jedoch auch indirekt über Aktivierung von Zellen des Immunsystems gegen Tumoren wirken. In vorläufigen Experimenten mit NK-Zellen von Gesunden haben wir zeigen können, dass diese NPC-Zellen eliminieren können und dass der Effekt durch die Zugabe von Interferon- β gesteigert wird. Ziel dieses Projektes ist es, die zytotoxische Wirkung von NK-Zellen gegen NPC-Zellen sowohl in der Zellkultur wie auch im Mausmodell näher zu charakterisieren. Insbesondere sollen die Signalwege entschlüsselt werden, über die NK-Zellen in NPC-Zellen den Zelltod auslösen. Des Weiteren soll der Mechanismus entdeckt werden, wie Interferon- β die zytotoxische Wirkung von NK-Zellen gegenüber NPC-Zellen verstärkt und welchen Einfluss dabei verschiedene Regulatoren der NK-Zell Aktivität, sog. Checkpoints haben.



Bedeutung von minimal disseminierter und minimaler Resterkrankung bei Kindern mit Burkitt-Lymphomen und -Leukämien

Projektleiter: Prof. Dr. Wilhelm Wößmann

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Die Gesellschaft für Kinderkrebsforschung unterstützt dieses Projekt mit 67.795 Euro

Lymphknotenkrebserkrankungen sind die vierthäufigsten bösartigen Tumoren bei Kindern und Jugendlichen. Burkitt-Lymphome (BL) und -Leukämien (B-AL) stellen mit 45% die größte Gruppe der sogenannten Non-Hodgkin Lymphome bei Kindern und Jugendlichen. Sie weisen eine für die Lymphomentstehung bedeutsame Chromosomenveränderung auf.

Ein Teil des Chromosoms 8 wird durch eine Umlagerung (Translokation) auf ein anderes Chromosom (2, 14 oder 22) übertragen.

Durch diese Translokationen wird das Gen MYC an ein Gen für die Immunglobuline (IG) gekoppelt, es entsteht eine MYC-IG-Fusion. Das MYC Gen wird aufgrund der MYC-IG Fusion fehlerhaft reguliert und sehr stark aktiviert. Dies trägt wesentlich zur Tumorentstehung bei. Die Hälfte aller Kinder mit BL oder B-AL hat ausgedehnte Lymphome, die einer extrem intensiven Chemotherapie bedürfen. Mit dieser Therapie können über 80% dieser Kinder mit BL oder B-AL heute geheilt werden. Ein Rückfall der Erkrankung kann jedoch trotz intensivster Behandlung und Knochenmarkstransplantation nur bei 20% der Kinder noch einmal erfolgreich behandelt werden. Eine weitere Steigerung der Chemotherapie für alle Risiko-Kinder ist nicht möglich. Daher ist es derzeit ein wichtiges Ziel, die Kinder frühzeitig zu entdecken, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit einen Rückfall erleiden werden, um deren Therapie zu verändern bevor es zum Rückfall kommt. Dazu sind sehr genaue Vorhersagefaktoren erforderlich. Der Nachweis von einzelnen BL-Zellen im Knochenmark bei Diagnose mit molekularbiologischen Methoden („minimal disseminierte Erkrankung“, MDD) bei BL und von minimaler Resterkrankung (MRD) unter Therapie bei B-AL mittels einer sogenannten „longdistance PCR“ (LD-PCR) für MYC-IG wurden von der italienischen Studiengruppe als starker Risikofaktor für einen Rückfall beschrieben. Die LD-PCR misst jedoch nicht quantitativ (d.h., erfasst nicht die Anzahl der MYC-IG Umlagerungen) und kann durchschnittlich nur eine BL-Zelle unter 1000 normalen Zellen (0,1%) nachweisen. Ihre Anwendung ist auf Patienten beschränkt, die eine der drei möglichen Translokationen (die t(8;14)) aufweisen und von denen gefrorener Tumor vorliegt. Somit können MDD und MRD mit dieser Methode nur bei maximal 50% der Kinder mit BL oder B-AL überhaupt untersucht werden.

Ziel unseres Projektes ist die quantitative Messung von MDD bei Patienten mit BL und MRD bei B-AL-Patienten auf einem Niveau von weniger als einer BL-Zelle unter 10.000 Zellen (0,01%) zu etablieren und die prognostische Bedeutung sowie den

quantitativen Schwellenwert von MDD und MRD an Patienten der NHL-BFM Studiengruppe zu untersuchen.

miRNA zur früheren und genaueren Diagnose von Patienten mit Nierentumoren im Kindesalter

Projektleiter: Dr. Rhoikos C. J. Furtwängler

Klinik für pädiatrische Onkologie und Hämatologie Universitätsklinikum des Saarlandes

Die Gesellschaft für KinderKrebsForschung unterstützt dieses Projekt mit 56.449,78 Euro

Was sind Nierentumoren?

Geschwulste der Niere bzw. Nierentumoren im Kindesalter sind selten. In Deutschland treten jedes Jahr rund 100 bösartige Nierentumoren bei Kindern auf. Die aller meisten sind sogenannte Nephroblastome oder auch benannt nach einem Ihrer Erstbeschreiber, Dr. Max Wilms, Wilms Tumoren. Es gibt allerdings auch einige noch seltenere Formen, wie das Klarzellensarkom der Niere, den Rhabdoid Tumor oder das Mesoblastische Nephrom. Manchmal haben diese Nierentumoren bei Diagnose bereits Absiedlungen gebildet, so genannte Geschwistergeschwulste oder auch Metastasen.

Warum muss man denn diese früh unterscheiden?

In der Medizin werden in den aller meisten Fällen Tumoren erst behandelt, wenn ein Pathologe in einer feingeweblichen Untersuchung den Typ des Tumors bestimmt hat. Hierzu werden die Tumoren entweder teilweise, eine so genannte Biopsie, oder in einer radikalen Operation vollständig entfernt. Bei Nierentumoren im Kindesalter ist beides sehr riskant, weil es oft zu ungewollter Ausbreitung von Tumorzellen in den Bauchraum kommt, die mit einem höheren Risiko eines Rückfalls einhergeht. Die Biopsien reichen oft nicht, um die verschiedenen Typen sicher unterscheiden zu können. Alle Kinder erhalten daher zunächst eine hochauflösende Schnittbildgebung in Form einer Magnet-ResonanzTomographie (MRT/“Kernspin“) und einer Ultraschalluntersuchung. Dann erhalten sie eine kurze Chemotherapie vor der Operation allein basierend auf diesen Schnittbildern des Nierentumors, wenn diese ein Nephroblastom sehr wahrscheinlich machen. Für die Wahl der Intensität dieser Therapie ist auch der Nachweis von Metastasen wichtig.

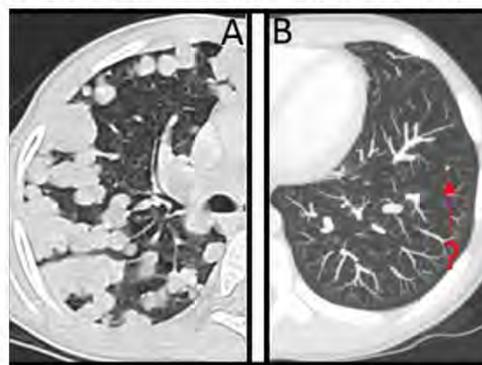


Abb. 1 Computer-Tomographie der Lunge.
A: Viele eindeutige große Lungenmetastasen
B Kleiner Rundherd – Metastase?

Mit den heute sehr viel feineren Computertomographie- Untersuchungen, kann man aber in vielen Fällen kleinste Veränderungen sehen, bei denen man sich nicht sicher ist, ob es sich um eine handelt, oder nicht. Der Nierentumor wird schließlich nach 4 bis 6 Wochen operativ entfernt. Die Intensität der endgültigen Chemotherapie und gegebenenfalls auch Strahlentherapie wird dann durch die feingewebliche Untersuchung und die Bestimmung der Risikoklasse (hoch, intermediär oder niedrig) bestimmt. Eine Beschleunigung der abschließenden Zuordnung, könnte Patienten mit niedrigem Risiko unnötige Therapie ersparen, während Patienten mit einem hohen Risiko oder Metastasen früher von einer intensiveren Therapie profitieren könnten.

Was sind miRNA?

Im menschlichen Körper gibt es 2 Formen der Erbinformation. Die Desoxyribonukleinsäure (DNA – a für englisch Acid=Säure) und die Ribonukleinsäure (RNA) beide bestehen aus Ketten von unterschiedlichen Zuckermolekülen. In ihrer Reihenfolge ist die Information gespeichert. DNA ist eine stabile Form von Erbinformation aus der die menschlichen Zellen die Programme und Rezepte ablesen. Hierzu übersetzen sie diese Information in RNA. Es gibt verschiedene Formen RNA, die unterschiedlich lang sind und unterschiedliche Funktionen haben. Nachrichten RNA (mRNA, m=messenger) sind lange mehrere hundert bis tausende Zuckermoleküle lang und können zum Beispiel den Bauplan eines Eiweiß beinhalten. Damit eine Zelle aber nicht nur ein Eiweiß in Übermaß produziert, werden diese mRNA sehr schnell wieder abgebaut. Mikro-RNA (miRNA) sind hingegen nur rund 22 Zuckermoleküle lange, sehr stabile RNASTückchen, die keinen Bauplan enthalten. Sie können aber mit anderen Eiweißen und Erbinformation in Wechselwirkung treten und auf diese Art und Weise die Aktivität von Zellen beeinflussen. Es sind mittlerweile mehrere Tausende dieser miRNA bekannt. Es konnte gezeigt werden, dass es miRNA gibt, die in die Hemmung und Aktivierung von Tumorzellen eingreifen. Auch für kindliche Nierentumoren konnten eine Reihe solcher miRNA gezeigt werden.

Was ist das Ziel des Projekts?

Da miRNA sehr stabil sind, kann man sie auch im Blut nachweisen. Es konnten bereits in Versuchen an Blutproben von Patienten mit Nierentumoren gezeigt werden, dass gewisse miRNA vermehrt oder verringert nachweisbar sind. Wenn Patienten bereits Absiedlungen des Nierentumors entwickelt haben, heißt das, dass Tumorzellen Zugang zum Blut hatten. Dies macht das Vorhandensein von spezifischen miRNA-Profilen noch wahrscheinlicher. Da bei Nierentumoren im Kindesalter die Therapie ohne feingewebliche Untersuchung erfolgt und es oft schwierig ist eine sichere Aussage zu den möglichen Geschwistergeschwulsten zu treffen, sollen in diesem Projekt spezifische miRNA Profile aus Vollblut von Patienten mit Nierentumoren erstellt werden, mit denen diese notwendigen Unterscheidungen bereits bei Diagnose möglich ist. Langfristig wäre es vorstellbar, dass man diese Methode so verfeinert, dass man die Prognose und damit auch die Therapie danach ausrichten kann.

Wie wird das untersucht?

Es werden speziell hierfür gesammelte über 300 PAXgene® Blutproben und Seren untersucht. Einerseits wird ein Verfahren, das sich Mikroarray nennt angewendet. Bei einem Mikroarray können auf einmal mehr als 2600 miRNA mit einer Blutprobe auf ihr Vorhandensein und ihre Menge untersucht werden. Hierzu binden die im Blut vorhandenen miRNA an kleine RNA Teile und verursachen ein mengenabhängiges Leuchten (Fluoreszenz), das gemessen werden kann. Außerdem sollen bereits identifizierten miRNAs mit quantitativer PCR aus Serum bestätigt werden. Bei der quantitativen PCR werden RNA-Stücke spezifisch vermehrt und können dann auch in Ihrer Menge bestimmt werden.

Evaluation von Resistenzmechanismen von EZH2 Inhibitoren in Rhabdoidtumoren

Projektleiter: Dr. Kornelius Tobias Kerl

Universitätsklinikum Münster, Kinderklinik - Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Die Gesellschaft für Kinderkrebsforschung unterstützt das Projekt mit 140.064 Euro

Rhabdoidtumoren (RT) sind aggressiv wachsende Neoplasien, die gehäuft mit einem Altersgipfel bis zum 5. Lebensjahr auftreten. RT treten in der Niere (RTK = Rhabdoid Tumors of the Kidney), im zentralen Nervensystem (AT/RT=Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors) und im Weichteilgewebe auf (MRT=Malignant Rhabdoid Tumors). Patienten, die an RT erkranken, werden mit intensiven multimodalen Therapieregimen, inklusive Chemotherapie, Bestrahlung und Tumorresektion behandelt. Trotzdem erleiden ca. 50% der Patienten mit RT im ersten Jahr nach Beendigung der intensiven Therapie ein Rezidiv. Zwar können einzelne Patienten mit RT-Rückfällen durch lokal wirksame Therapien wieder in Remission gebracht werden, insgesamt ist die Prognose für Patienten mit RT-Rezidiven aber nahezu infaust. Eine weitere Intensivierung der Therapie (z. B. durch Hochdosistherapie) verbessert die Prognose dieser Patienten nicht, sondern erhöht lediglich die Rate an schweren Nebenwirkungen. Weltweit konnten bisher keine erfolgreichen Therapieansätze zur Behandlung von Patienten mit Rückfällen von RT etabliert werden. Das Verständnis der Mechanismen der Entstehung von RT- Primärtumoren und - Rezidive ist eine entscheidende Voraussetzung zur Entwicklung gezielter und effektiver Therapieverfahren. Durch die Hemmung epigenetischer Strukturen können Mechanismen, die in die Tumorentstehung involviert sind teilweise rückgängig gemacht werden. Die Hemmung der Histonmethyltransferase EZH2 durch Medikamente resultiert in Mausmodellen primärer RT zum verlangsamten Wachstum dieser Tumoren. Zur Zeit wird die Effektivität von EZH2-Inhibitoren in klinischen Studien getestet. Wir konnten in präklinischen Modellen zeigen, dass RT-Zellen Resistenzen gegenüber EZH2-Inhibitoren während der Therapie bilden. In diesem Projekt werden Mechanismen der Resistenzentwicklung von Rhabdoidtumoren gegenüber EZH2-Inhibitoren untersucht. Diese Kenntnisse münden in der Evaluation von Kombinationstherapien mit dem Ziel entsprechende Resistenzen zu überwinden. Damit verfolgt dieses Projekt mittelfristig das Ziel ein Therapiekonzept für Patienten mit rezidivierten Rhabdoidtumoren zu entwickeln.

Immuneffekte von Bestrahlung und Tumorkontrollmechanismen nach kombinierter Bestrahlung und Immuntherapie im Glioblastom

Projektleiter: PD Dr. Franziska Eckert

Universitätsklinik für Radioonkologie, Eberhard-Karls-Universität Tübingen

Die Gesellschaft für KinderKrebsForschung unterstützt dieses Projekt mit 51.000 Euro

Glioblastome sind die häufigsten bösartigen Hirntumore und haben trotz multimodaler Therapie mit Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie eine limitierte Prognose. In der gesamten Onkologie werden große Erfolge mit immuntherapeutischen Konzepten erzielt, die Anwendung bei hirneigenen Tumoren ist bisher jedoch begrenzt. Bekannt ist auch, dass Bestrahlung nicht nur zum Zelltod bösartiger Zellen führt, sondern auch zusätzliche immunologische Effekte hat.

In Vorarbeiten in unserer Arbeitsgruppe wurden Zelllinien aus Tumorproben gewonnen. Die biologischen der Zelllinien im Labor zeigten einen Zusammenhang zum klinischen Krankheitsverlauf der Patienten. Bestrahlung auch in klinisch applizierten Dosen führte zur Induktion von sogenanntem „immunogenem Zelltod“, eine Art des Tumorzelltods, der eine Aktivierung des körpereigenen Immunsystems erreichen kann. Für modifizierte NK-Zelllinien, die bei Kontakt mit einem Antigen (in diesem Fall CD276) direkt eine Zerstörung der Zielzellen einleiten (CD276 CAR NK-92 Zelllinie) konnte gezeigt werden, dass sie Glioblastom-Zelllinien eliminieren können. Dies betrifft insbesondere Tumorzellen mit Stammzell-Eigenschaften, die für die Entstehung von Tumorrezidiven maßgeblich verantwortlich sind.

Im beantragten Projekt sollen die Bestrahlungsdosen und Zeitabläufe optimiert werden, die zur Auslösung des „immunogenen Zelltods“ geeignet sind. Des Weiteren soll untersucht werden, ob NK Zellen in Glioblastom Stammzell-Kulturen einwandern können und ob dies durch Bestrahlung verstärkt wird. Für verschiedene Stammzell-Kulturen mit unterschiedlich ausgeprägter Präsentation von CD276 auf der Oberfläche wird die Elimination durch modifizierte CAR NK-92 Zellen evaluiert. Auch hier ist die Frage, ob diese durch vorangegangene Bestrahlung weiter unterstützt werden kann. Zum Verständnis des Mechanismus der Tumorkontrolle wird eine spezielle Reaktion der Tumorzellen auf Stress wie Bestrahlung untersucht, sogenannte „Seneszenz“, bei der Tumorzellen nicht absterben, sondern einen Wachstumsstopp zeigen und teilweise auch ausreifen können.

Wie beeinflusst miR-492 die Umgebung von Hepatoblastom-Tumoren, um Metastasierung zu begünstigen?

Projektleiterinnen: Prof. Dr. Irene Schmid / Dr. Julia v. Frowein

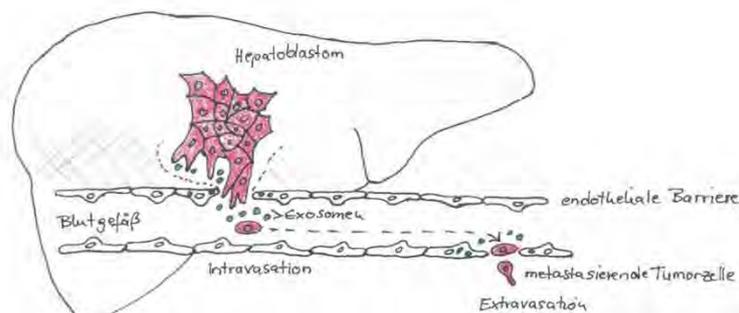
Dr. von Haunersches Kinderspital, München Abteilung Hämatologie/ Onkologie

Die Gesellschaft für KinderKrebsForschung unterstützt dieses Projekt mit 139.974 Euro

Ziel dieses Antrags ist es, neue therapeutische Strategien für Hochrisiko-Patienten mit metastasiertem Hepatoblastom, einem embryonalen Lebertumor bei Kindern, zu entwickeln. Da dieser Tumor eine sehr geringe Mutationsrate (<3 Mutationen pro Tumor) aufweist, kann er nicht gezielt durch Medikamente behandelt werden. Mit herkömmlicher Therapie liegt die 5-Jahres Überlebensrate bei nur 30-40%. Für die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien, müssen zunächst die molekularen Grundlagen der Metastasierung verstanden werden. So konnten wir bereits einen interessanten Zusammenhang zwischen einer microRNA, miR492, und einem Zelloberflächen-glykoprotein, CD44, beim Prozess der Metastasierung vom Hepatoblastom entdecken.

MiR-492 begünstigt durch direkte Blockierung von CD44 u. a. das Migrations- und Invasionsverhalten von Hepatoblastom-Tumorzellen. MiR-492 scheint die Verhaltensweisen der Tumorzellen über den Verlust von Zell-Zell und Zell-Matrix Verbindungen zu steuern. Außerdem konnten wir diagnostisches und prognostisches Potential für miR-492 nachweisen.

Wir vermuten nun, dass miR-492 nicht nur intrinsisch die Tumorzellen selbst, sondern auch extrinsisch die direkte Tumorumgebung, sowie die metastatische Nische in der Lunge beeinflussen kann. Unserer Hypothese zufolge sekretieren Hepatoblastom-Tumorzellen kleine Vesikel, sog. Exosomen, mit onkogener/pro-metastatischer Fracht, z.B. mit miR-492. Benachbarte Endothelzellen, welche die endotheliale Barriere in den Blutgefäßen bilden, sind einerseits in der Lage Exosomen aufzunehmen und exprimieren andererseits CD44 in hohem Maße. In diesen Endothelzellen könnte miR-492 also eine Herabregulation von CD44 induzieren, was die Integrität der endothelialen Barriere in den Blutgefäßen reduzieren würde. Folglich könnte dies zu erleichterter Transmigration (Intravasation und Extravasation) der Tumorzellen führen und somit Metastasierung begünstigen.



Eine gezielte Blockierung der miRNA in Form einer anti-MiR-Therapie könnte einerseits die Metastasierungsfähigkeit der Tumorzellen herabsetzen, gleichzeitig Endothelzellen schützen und somit eine neue therapeutische Strategie darstellen. Den Zusammenhang zwischen exosomaler miR-492, endothelialelem CD44 und der Integrität der Blutgefäße werden wir in diesem Projekt analysieren



Öffentlichkeitsarbeit

Bußgeldfundraising

Bei allen Oberlandesgerichten ist die GKKF als potenzieller Geldauflagenempfänger gelistet. Das bedeutet, dass der GKKF Bußgelder und Geldauflagen aus Strafverfahren, von Richtern und Staatsanwälten zugewiesen werden können.

Die eingehenden Bußgelder fließen zu 100% in die Finanzierung von wichtigen Forschungsprojekten für an Krebs erkrankte Kinder. Im Jahr 2020 erhielt die GKKF folgende Beträge über das Bußgeldfundraising:

Staatsanwaltschaft Darmstadt : 450 Euro

Staatsanwaltschaft Bochum : 4.000 Euro

Online Fundraising

Die GKKF ist auf verschiedenen Online-Spendenplattformen gelistet. Dies bietet uns eine kostengünstige und effektive Möglichkeit unseren Bekanntheitsgrad zu erhöhen und Spenden zu generieren.

Im vergangenen Jahr war die Gesellschaft für KinderKrebsForschung e.V. auf folgenden Plattformen gelistet:

Betterplace

Auf dieser Spendenplattform haben gemeinnützige Vereine, Privatpersonen oder Unternehmen die Möglichkeit Projekte anzulegen, für die sie Spenden sammeln möchten.

Die Plattform macht eine direkte Kommunikation mit den Spendern möglich. Dankesnachrichten können direkt an den Spender gesandt werden und die Möglichkeit Neuigkeiten über den Status des Projektes einzustellen, machen das Projekt für den Spender leicht nachvollziehbar und persönlich greifbar.

Im Jahr 2020 gingen über diese Plattform 2.878,06 Euro an Spenden ein.

Facebook

Seit nunmehr zwei Jahren ist es möglich auf der Facebook Seite der GKKF Spendenaktionen zu starten.

Dies ist eine gute Möglichkeit über Social Media Spenden zu sammeln und den (soweit wie möglich) persönlichen Kontakt mit den Unterstützern der GKKF zu fördern. Im Jahr 2020 gingen über diese Plattform 4.297,49 Euro an Spenden ein.

Socialfunders

Auf www.socialfunders.org können gemeinnützige Organisationen bundesweit Spenden von vielen Unternehmen für ihre Projekte sammeln. Mit der virtuellen Spendenwährung „SocialCoins“ binden Unternehmen ihre Mitarbeiter, Kunden und andere Personen in ihre Spendenaktion ein, indem sie die SocialCoins über Aktionskarten verteilen. Die Empfänger der Aktionskarten vergeben diese dann als Spende an ein Projekt ihrer Wahl. Im Jahr 2020 gingen über diese Plattform 1.816,90 Euro an Spenden ein.

Amazon Smile

AmazonSmile ist ein einfacher Weg für Kunden von Amazon, mit jedem Einkauf über Amazon einer sozialen Organisation ihrer Wahl etwas Gutes zu tun - ohne zusätzliche Kosten für Kunden oder Organisationen. Vor dem Einkauf wählt der Kunde aus einer Liste eine soziale Organisation, die er bei seinen zukünftigen Einkäufen unterstützen möchte, aus und Amazon überweist 0,5 Prozent der Kaufsumme an die Einrichtung.

Im Jahr 2020 gingen über diese Plattform 71.587,68 Euro an Spenden ein.



Engagierte Menschen & Preise

Schüler sammeln für Kinder

Die Fachgruppe Wirtschaft 8/9 und Soziales 8/9 der Mittelschule Hebertshausen hat eine Spendenaktion für die GKKF und die Initiative krebskranker Kinder München, unter der Leitung der Lehrerin Ulrike Frey, ins Leben gerufen. Über zwei Wochen wurde unsere Fotoausstellung „Ein Tag auf der Kinderkrebstation“ in der Schule der Aula präsentiert. Bei der Aktion kam die stolze Summe von 500 Euro zusammen. Diese wurde zu je einer Hälfte an die Gesellschaft für KinderKrebsForschung e.V. und die Initiative krebskranker Kinder München aufgeteilt.



Zur Spendenübergabe trafen sich Ulrike Frey, Annette Graf (GKKF), Dorothea Zigldrum, Schüler der Mittelschule und Laura Großhauser

Hardy`s spendete über 6.000 Euro

Die Hardy`s Freizeit Sport- und Event GmbH spendete 6.403 Euro an die Gesellschaft für KinderKrebsForschung e.V. Der Betrag kam zusammen, da viele Hardy`s Mitglieder während der schwierigen Lock-Down Zeit ihren Beitrag weitergezahlt und auch keinen Ausgleich oder Gutschein dafür verlangt haben. Sie haben sich dazu entschieden den Betrag an Hardy`s zu spenden und Hardy`s gab 25% davon an die Gesellschaft für KinderKrebsForschung e.V. weiter.



Jimmy Hartwig, ehemaliger Fußballspieler und Freund der Hardy`s Fitnessstudios und Reinhard Klinke, Geschäftsführer der Hardy`s GmbH, überreichten den symbolischen Scheck an Tanja Singer (2. Vorsitzende) und Annette Graf von der Gesellschaft für KinderKrebsForschung e.V.

5.000 Euro von der Tour der Hoffnung trotz Ausfall der Tour

Obwohl in diesem Jahr die Tour der Hoffnung wegen Corona ausfallen musste, konnten wir uns auch in diesem Jahr über die großzügige Spendensumme von 5.000 Euro freuen.



Das Unternehmen MEIN GENUSS spendete 1.873 Euro

Das in Penzing ansässige Unternehmen MEIN GENUSS, das einen Onlineshop für Gewürze und Tee betreibt, hat in dieser Vorweihnachtszeit, mit dem Verkauf von Gewürz- und Tee-Adventskalendern, die großartige Summe von 1.873 Euro gesammelt, über die sich die Gesellschaft für KinderKrebsForschung freuen darf. MEIN GENUSS unterstützt durch diese großzügige Spende Kinder im Kampf gegen Krebs.



Firma Safetech GmbH spendete 1.000 Euro

Zum wiederholten Male unterstützte die Firma Safetech GmbH die Arbeit der GKKF mit einer Spende von 1.000 Euro. Diese Summe, wie auch die anderen Spenden, geht zu 100% in die von uns unterstützten Forschungsprojekte.

Carsten Schuchhardt, Inhaber der Firma Safetech GmbH, überreicht Annette Graf von der GKKF den Spendenscheck.



1.500 Euro von den Dahlke Ingenieuren

Das Ingenieur- und Sachverständigenbüro Dahlke spendete 1.500 Euro an die Gesellschaft für KinderKrebsForschung e.V.

"Seit Jahren unterstützen wir an Krebs erkrankte Kinder. Wir wollen durch unser Beispiel auch andere dazu motivieren Einrichtungen und Vereine zu unterstützen. Dieses Jahr wollten wir gezielt in den Bereich „Forschung“ investieren, um so möglichst vielen Kindern eine Zukunft ermöglichen zu können", kommentiert Dirk Dahlke die Spende.



Dipl.-Ing. (FH) Dirk Dahlke überreicht Annette Graf von der GKKF den Spendenscheck.

3.000 Euro Spende vom Bauunternehmen MBaur

Als langjähriger Förderer überreichte Matthias Baur vom Bauunternehmen MBaur auch dieses Jahr zur Vorweihnachtszeit einen großzügigen Scheck über 3.000 Euro an die Gesellschaft für KinderKrebsForschung e.V..

"Gerade in diesen turbulenten Zeiten wollen wir das Wohl der Kinder in den Fokus rücken und ich freue mich, mit unserer Spende, an Krebs erkrankte Kinder zu unterstützen." kommentiert Matthias Baur die Spende.



Foto von links: Tanja Singer (GKKF), Maja Baur, Hanna Baur, Renate Lindner, Matthias Baur

BMW Group Award

Erneut zeichnete die BMW Group dieses Jahr internationale Mitarbeiter*innen mit außergewöhnlichem Sozialengagement aus. Die BMW Group Awards für Soziales Engagement wurden fünf Mitarbeitern verliehen. Im Fall der GKKF durfte Jörg Kaufmann (1. Vorsitzender) den Preis entgegennehmen. Der Preis ist mit 5.000 Euro dotiert und fließt unmittelbar in eines der von uns unterstützten Forschungsprojekte.

„Couragiertes Engagement für die Gesellschaft gewinnt gerade in besonderen Zeiten wie der aktuellen Pandemie an Bedeutung. Mir ist es wichtig, jeden Einzelnen zu bestärken, Verantwortung zu übernehmen. Unsere Mitarbeiter Awards tragen dazu bei und würdigen das Engagement unserer Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter“, erklärt Ilka Horstmeier, Personalvorständin der BMW AG und Schirmherrin des Awards.





Der Verein in Zahlen

Einnahmen des Vereins im Jahre 2020

Mitgliedsbeiträge/Förderbeiträge	3.420,00 €
Spendeneinnahmen	185.934,14 €
Einnahmen Zweckbetrieb	- €
Zinseinnahmen	- €
Einnahmen aus Erbschaften	33.500,00 €

Einnahmen gesamt	222.854,14 €
-------------------------	---------------------

Übertrag aus 2019	970.640,77 €
-------------------	--------------

Finanzvolumen gesamt	1.193.494,91 €
-----------------------------	-----------------------

Ausgaben des Vereins im Jahr 2020

Förderbeiträge Forschungsprojekte	166.722,04 €
Personalaufwand Verwaltung	7.814,87 €
Ausgaben Zweckbetrieb	- €
Versicherung	399,00 €
Internetauftritt	259,18 €
Repräsentationskosten	180,00 €
Büroausstattung	- €
Büromaterial	290,07 €
Porto	41,55 €
Bankgebühren	6,00 €

Software	341,16 €
Ausgaben Erbschaften	512,60 €
Steuerberatungskosten	270,54 €
sonstiger Verwaltungsaufwand	178,70 €

Ausgaben gesamt **177.015,71 €**

Kontostände der Gesellschaft für KinderKrebsForschung zum 31.12.2020

Vereinskonto	24.249,01 €
Spendenkonto	144.372,12 €
Tagesgeld	847.855,48 €
Porto/Barkasse	2,59 €
Sparda Bank	- €

Offene Finanzmittel gesamt **1.016.479,20 €**