

## Charité Comprehensive Cancer Center

gefördert durch die Deutsche Krebshilfe

### IN DIESER AUSGABE

- Pathologie unter neuer Leitung 1
- CAR-T-Zell-Therapien an der Charité 2
- Von Langzeitüberlebenden lernen 3
- 9. WT1-Konferenz in Berlin 4

*Liebe Leserinnen und Leser,*

*das CCCC hat Geburtstag gefeiert - im Oktober 2018 ist es 10 Jahre alt geworden. In diesen Jahren ist es zu einem der größten Comprehensive Cancer Center Europas geworden. So ist es das einzige Cancer Center in Deutschland mit zertifizierter interdisziplinärer Zusammenarbeit für alle Tumorarten und ermöglicht mit zahlreichen klinischen Studien den Patient\*innen den Zugang zu vielen neuen Behandlungsmethoden bereits vor der allgemeinen Zulassung.*

*In diesem Newsletter berichten wir über vier unterschiedliche Themengebiete aus dem CCCC-Spektrum: Neue Leitung und Aufgaben der Pathologie, faszinierende Behandlungsergebnisse mit ‚Killer-T-Zellen‘, wichtige Konzepte für die langfristige Betreuung von ‚Patient\*innen nach Krebs‘ und Grundlagenforschung in jahrelanger internationaler Zusammenarbeit.*

*Ich wünsche Ihnen viel Vergnügen beim Lesen unseres neuen Newsletters.*

*Ihr Prof. Dr. Ulrich Keilholz*

*Direktor des Charité Comprehensive Cancer Center*

# „Tumore haben eine komplexe Architektur“

**Prof. Dr. David Horst über seine neue Aufgabe als Direktor des Instituts für Pathologie und die Bedeutung seines Faches für Tumorpatient\*innen.**

Herr Prof. Horst, bevor Sie am 1. Mai an die Charité kamen, waren Sie an der LMU München tätig. Wie fühlt sich der Wechsel an? Ich habe hier ein fantastisches Kollegium, und die Rahmenbedingungen sind hervorragend, um Krankenversorgung, Forschung und Lehre in meinem Fach voranzubringen. Ich muss gestehen, da fiel mir der Wechsel nach Berlin nicht besonders schwer.



hen wir aber, dass diese Krebserkrankungen sehr viel komplexer sind, als es sich aus der Tumorgenetik alleine erklären ließe. Unser Verständnis über eine komplexe Tumorchitektur und die genetischen Grundlagen beim Darmkrebs zusammenzubringen, fasziniert mich. Wir sehen bereits, dass sich hierdurch neue Ansätze für die Krebstherapie ergeben, die in ersten Versuchen sehr

**Wieviel Raum nimmt die Onkologie in Ihrer Arbeit ein?**

Die Begutachtung von Tumorpräparaten hat bei uns einen besonders hohen, wenn nicht sogar den höchsten Stellenwert. Diagnosen von bösartigen Tumoren müssen absolut zuverlässig und korrekt sein. Nicht nur, weil sie das Schicksal unserer Patientinnen und Patienten bestimmen, sondern auch, weil die optimale Behandlung von einer exakten Tumortypisierung und der Bewertung tumorgenetischer Eigenschaften besonders stark abhängig ist. Mit molekularbiologischen Methoden können wir für einige Tumorerkrankungen bereits vorhersagen, ob bestimmte Therapien wirksam sein werden oder nicht.

**Ihre Diagnosen stellen also Weichen für die weitere Versorgung?**

Auf jeden Fall: Für jede Patientin, für jeden Patienten stehen wir in engem Austausch mit den klinischen Teams und dem CCCC, um gemeinsam die optimale weitere Behandlung zu planen.

**Ihr wissenschaftlicher Schwerpunkt liegt wo?**

Bei Tumorerkrankungen des Magen-Darm-Traktes und speziell beim Darmkrebs. Hier wissen wir schon relativ viel über die genetischen und molekularen Mechanismen, die zu den zerstörerischen Eigenschaften der Tumorzellen führen. Einen Teil dieser Merkmale können wir an Tumorpräparaten direkt sichtbar machen. Gleichzeitig se-

vielversprechend sind.

**Und welche Projekte liegen Ihnen speziell am Herzen?**

Ich finde Projekte besonders spannend, die neben grundlagenwissenschaftlichen Ansätzen auch einen translationalen Aspekt beinhalten. Das bedeutet, dass die Ergebnisse in absehbarer Zeit die Therapie oder Diagnostik für Krebspatient\*innen verbessern können. Da gibt es bei uns mehrere sehr gute Arbeitsgruppen. Außerdem sind wir an zahlreichen klinischen Studien und Forschungsverbänden beteiligt. Bei vielen dieser Aktivitäten sind genaue Typisierungen von Tumorerkrankungen maßgeblich.

**Ihr Posten ist mit einem Lehrstuhl verknüpft. Was wollen Sie Studentinnen und Studenten mit auf den Weg geben?**

Wir müssen es schaffen, dass für die Studierenden abstrakte Krankheitsbegriffe bildlich und plastisch vorstellbar werden. Krebserkrankungen können viel besser eingeschätzt werden, wenn man weiß, wie genau so etwas aussieht, welche Mechanismen dazu führen und welche Auswirkungen sie auf den erkrankten Menschen haben. Dieses Wissen möchte ich den Studierenden mitgeben, damit sie darauf zurückgreifen können, wenn sie später am Patientenbett stehen. ■

*Das Interview führte Beatrice Hamberger*

## IMMUNONKOLOGIE IM KOMMEN

# CAR-T-Zell-Therapien in Kürze an der Charité

**Mit der CAR-T-Zell-Therapie ist eine neue Generation von Immuntherapien auf den Markt gekommen. Die Charité gehört zu den ersten Zentren Deutschlands, die das gentechnische Verfahren anbieten werden.**

Krebs mit dem Immunsystem bekämpfen – das gelingt dank neuer Krebsimmuntherapien immer besser. Mit der CAR-T-Zell-Therapie ist soeben ein weiterer Ansatz aus der Immunonkologie hinzugekommen. Die neue Gentherapie konnte zum Teil spektakuläre Behandlungserfolge bei bestimmten Formen von Blut- und Lymphdrüsenkrebs erzielen. Die Charité wird das Verfahren spätestens Anfang nächsten Jahres anbieten können und damit bundesweit eines der ersten Zentren für CAR-T-Zell-Therapien sein.

„Die CAR-T-Zell-Therapie ist eine der größten Erfolgsgeschichten der letzten Jahre“, sagt Prof. Dr. Angelika Eggert mit Blick auf die hohen Remissionsraten bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL). „Darum bin ich froh, dass wir bald die ersten Kinder behandeln können, für die wir ansonsten keine Therapieoption mehr hätten“, so die Direktorin der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie.

Studien aus den USA hatten gezeigt, dass es bei 80 Prozent der Kinder mit wiederkehrender oder therapieresistenter ALL zur kompletten Remission gekommen ist. Die erste pädiatrische Leukämiepatientin, die in Philadelphia mit CAR-T-Zellen behandelt worden war, ist bereits seit sechs Jahren tumorfrei. Den US-Studien zufolge sprechen außerdem rund 50 Prozent der erwachsenen Patient\*innen mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) oder primär mediastinalem B-Zell-Lymphom (PMBCL), die als unheilbar galten, auf die CAR-T-Zell-Therapie an. „Diese Daten zeigen, welche Potenziale in den zellulären Therapien stecken“, sagt Prof. Dr. Lars Bullinger, Direktor der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie.

Diese Daten waren es auch, die im August 2018 schließlich zur Zulassung der ersten beiden CAR-T-Zell-Therapien in Europa führten. Die Charité kooperiert als „Preferred Center“ mit den Herstellern; Schwerpunkt wird aber bald ein eigenes Herstellungsverfahren sein, das Charité-Wissenschaftler\*innen unter der Leitung von Dr. Annette Künkele, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie, gemeinsam mit dem Biotechunter-



Zwei CAR-T-Zellen, die eine Mammakarzinomzelle attackieren  
Foto: © P. Schlegel, C. Seitz und Eye of Science

nehmen Miltenyi Biotec entwickelt haben und das künftig von den zuständigen Aufsichtsbehörden streng kontrolliert wird. Im Unterschied zu den beiden jetzt zugelassenen Präparaten kommen diese innovativen Zelltherapien vorerst im Rahmen klinischer Studien zur Anwendung. Das therapeutische Vorgehen ist aber das gleiche.

## CAR-T-Zellen sollen eine lang anhaltende Immunreaktion auslösen

Bei der CAR-T-Zell-Therapie werden den Patient\*innen T-Zellen aus dem Blut entnommen und im Labor gentechnisch so umprogrammiert, dass sie auf der Oberfläche einen sogenannten chimären Antigenrezeptor (CAR) zur Krebserkennung tragen. Etwa 14 Tage später erhält der Patient seine modifizierten Immunzellen per Infusion zurück. Die T-Zellen sollten nun in der Lage sein, die Krebszellen zu erkennen und anzugreifen.

Im Falle der jetzt zugelassenen Therapien erkennt CAR das Oberflächenmerkmal CD19, das sich auf gesunden B-Zellen sowie auf allen daraus hervorgegangenen Krebszellen befindet. Darum funktioniert die Therapie bei den meisten ALL-Formen und den B-Zell-Lymphomen so gut. Bei anderen Krebsformen stehen die Erfolge noch aus.

„Theoretisch könnte sich das Prinzip auch bei anderen Tumorarten anwenden lassen“, sagt Onkologe Bullinger. „Hier fehlt es jedoch an geeigneten Zielmolekülen.“ Weltweit und auch an der Charité wird daran geforscht, weitere Angriffspunkte zu finden

und die T-Zellen so auszustatten, dass sie in das Umfeld solider Tumore eindringen können, ohne gesundes Gewebe anzugreifen. Dank eigener Forschungsarbeiten bereitet das Team der Kinderonkologen um Dr. Annette Künkele gerade die erste CAR-T-Zell-Therapie-Studie für das Neuroblastom vor.

„Wir werden Entwicklungen sehen, wie wir sie in den letzten Jahrzehnten in der IT-Branche gesehen haben“, erklärt Prof. Bullinger, an dessen Klinik demnächst eine weitere zelluläre Therapie getestet wird: Eine am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) von Prof. Blankenstein und Prof. Pezzutto entwickelte T-Zell-Gentherapie wird erstmals bei Patient\*innen mit Multiplem Myelom auf ihre Sicherheit und Wirksamkeit untersucht.

Unterdessen sind auch bei den CAR-T-Zell-Therapien noch Fragen offen. Brauchen die Patient\*innen zum Beispiel zusätzlich eine Stammzelltransplantation? Da es kaum Daten dazu gibt, plant die Charité unter dem Dach des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK) eine Studie. Erfasst werden in so einer Registerstudie auch die Nebenwirkungen, die den Fachleuten zufolge „nicht ohne sind.“ Schließlich verlieren die Patient\*innen durch die Therapie auch ihre B-Zellen. Zudem kann es zu überschießenden Reaktionen des Immunsystems kommen, dem sogenannten „Zytokinsturm.“ Beide Nebenwirkungen sind zwar beherrschbar, doch es braucht Expertise. Prof. Eggert: „Nicht zuletzt wegen möglicher Komplikationen sollte klar sein, dass die CAR-T-Zell-Therapie eine Therapie ist, die von Spezialist\*innen begleitet werden muss.“

NEUE STUDIEN UND KONZEPTE

# Von Langzeitüberlebenden lernen

**Trotz wachsender Zahlen gibt es zu Langzeitüberleben und Eierstockkrebs bisher kaum wissenschaftliche Daten. Mit der Studie „Carolin meets Hannah“ ist an der Charité das bislang weltweit umfangreichste internationale Projekt dazu gestartet.**

Eierstockkrebs gehört zu den Krebserkrankungen mit einer eher ungünstigen Prognose. Medizinischer Fortschritt hat in den letzten Jahren jedoch auch bei dieser Krebsart die Heilungschancen verbessert: 60 bis 70 Prozent der Patientinnen, die an Zentren tumorfrei operiert werden können, leben heute noch fünf Jahre nach der Diagnose, auch wenn der Krebs schon fortgeschritten war. Jede dritte Eierstockkrebspatientin überlebt ihren Krebs sogar acht Jahre oder länger. Wissenschaftler\*innen sprechen in diesem Fall von Langzeitüberlebenden, den sogenannten „Cancer Survivors“.

Diese Gruppe wurde nach Ansicht von Prof. Dr. Jalid Sehouli bisher gesellschaftlich wie wissenschaftlich zu wenig beachtet. „Wir haben es mit einer wachsenden Gruppe von Langzeitüberlebenden zu tun, für die es weder medizinische Nachsorgekonzepte gibt noch entsprechend lange Nachbeobachtungs-Studien“, erklärt der Direktor der Klinik für Gynäkologie am Charité Campus Virchow-Klinikum und Campus Benjamin Franklin.

Dabei könnte die Wissenschaft eine Menge von den Langzeitüberlebenden lernen. Wüsste man nämlich, was diese Patientinnen von anderen unterscheidet, könnte man diese Erkenntnisse eines Tages für neue integrative Therapiekonzepte nutzen. Genau darum hat Sehouli mit seinem Team um Dr. Hannah Woopen und Prof. Elena Braicu gemeinsam mit der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie die Studie „Carolin meets Hannah“ initiiert.

Die holistische Analyse - benannt nach zwei langzeitüberlebenden Eierstockkrebspatientinnen, eine davon ist die Schirmherrin des Projekts Carolin Masur - fragt nach allem, was im Zusammenhang mit dem Krebsüberleben stehen könnte: molekularbiologische Hintergründe, körperliche Verfassung, Lifestyle-Faktoren.

In Teil I der Studie werden die Teilnehmerinnen darum ausführlich nach ihren vorausgegangenen medizinischen Behandlungen, Begleiterkrankungen, ihren Schlaf- und Ernährungsgewohnheiten bis hin zur familiären Situation, Ausbildung und Beruf befragt. Einige Fragen, etwa



Das Logo von „Carolin meets Hannah“ stammt aus dem Comic „Krebs Kung Fu“ von Anna Faroghi

nach dem Glauben oder den persönlichen Interessen, scheinen auf den ersten Blick weit hergeholt. Doch die Forscher\*innen wollen sich ein möglichst umfassendes Bild von den Frauen machen. Resilienz könnte zum Beispiel ein wichtiger Überlebensfaktor sein, aber noch ist das Spekulation. „Momentan wissen wir wenig, außer dass es tendenziell jüngere Frauen sind und die Qualität der Behandlung eine große Rolle spielt“, sagt Sehouli.

Buchstäblich auf Herz und Nieren werden die Frauen im zweiten Teil der Studie geprüft. Rund 100 medizinische Untersuchungen an der Charité sollen Aufschluss geben, wie es etwa um die Herzgesundheit steht, ob neurologische Langzeitnebenwirkungen auftreten oder welche immunologischen und genetischen Merkmale vorliegen. Ferner werden psychologische Interviews geführt sowie der individuelle molekulare Fingerabdruck des Tumors bestimmt.

Rund 300 Frauen aus Deutschland und anderen europäischen Ländern sind bereits in die Studie eingeschlossen, maximal 1.000 sollen es werden. Drei

Studienkoordinator\*innen, sechs Promovierende und etliche Kooperationspartner - darunter das Robert Koch-Institut, ein Kollege von der Harvard University, die Stiftung Eierstockkrebs und nicht zuletzt gut ein halbes Dutzend Fachabteilungen der Charité - sind in das Big-Data-Projekt eingebunden, das die Mechanismen des Langzeitüberlebens bei Eierstock-, Eileiter- und Bauchfellkrebs entschlüsseln will.

## „Wir wollen die Frauen lebenslang begleiten“

„Das Thema wird immer größer“, sagt Sehouli, der nicht nur eine Datenlücke, sondern auch eine Versorgungslücke schließen will. Gewöhnlich endet die Krebsnachsorge nämlich nach fünf Jahren. Die Frauen gelten dann zwar als geheilt. Doch wie man aus den ersten Datenerhebungen weiß, sieht

sich jede zweite weiterhin als Krebspatientin. Etwa 50 bis 70 Prozent geht es außerdem psychisch oder körperlich nicht gut: Depressionen, Lymphödeme, Fatigue - die Liste der Beschwerden ist lang. Rund vier Prozent entwickeln Zweitumore und mitunter treten Spätrezidive noch nach mehr als drei Jahrzehnten auf.

Eierstockkrebspezialist Sehouli will darum an der Charité eine interdisziplinäre Sprechstunde für Langzeitüberlebende einrichten. „Es ist wichtig, dass wir die Frauen länger begleiten“, sagt er, „und zwar gemeinschaftlich.“ Dies sollte dann im Rahmen des interdisziplinären CCCC erfolgen.

Dass jetzt schon Langzeitüberlebende andere Betroffene als „Coach“ begleiten, ist ein erstes Resultat aus dem Projekt „Carolin meets Hannah“. Und um mehr „Awareness“ für das wichtige Thema zu schaffen, wird es unter Federführung der Stiftung Eierstockkrebs zum Deutschen Krebskongress im Februar eine Kampagne mit Portraits von Langzeitüberlebenden geben. Sie heißt: „Ich lebe“. ■



## 9. INTERNATIONALE WT1-KONFERENZ IN BERLIN

# Internationale Zusammenarbeit ist der Motor für medizinischen Fortschritt

**Dank einer einmaligen internationalen Kooperation hat die Erforschung des Wilms-Tumor-Gens WT1 große Fortschritte gemacht. Weitere sind zu erwarten, wie die jüngste WT1-Konferenz in Berlin signalisierte. Ein geladen hatte das CCCC.**

Es war vor 18 Jahren, als Charité-Wissenschaftler\*innen begannen, das Wilms-Tumor-Gen WT1 näher zu erforschen. Prof. Dr. Eckhard Thiel, Prof. Dr. Ulrich Keilholz und Kolleg\*innen wollten herausfinden, inwieweit sich das Gen in der Diagnostik von Leukämien nachweisen lässt und ob man es als Ziel für eine Tumormimmuntherapie nutzen kann. Bald stellte sich heraus, dass eine Forscher\*innengruppe aus Japan den gleichen Fragestellungen nachging. Eine einzigartige Kooperation mit Prof. Dr. Haruo Sugiyama von der Universität Osaka begann. Seither findet die WT1-Konferenz etwa alle zwei Jahre entweder in Europa oder in Japan statt.



Das internationale Scientific Committee WT1 hat sich am 29. und 30. Juni zur 9. WT1-Konferenz in Berlin getroffen

Zuletzt trafen sich im Juni rund 120 Forscher\*innen von zehn internationalen WT1-Arbeitsgruppen aus Europa, Australien, den USA und Japan zur nun neunten WT1-Konferenz in Berlin. Im Vordergrund standen ein besseres molekulares Verständnis der Wirkmechanismen des Moleküls bei der Zellteilung im Tumor, der Beginn der Entwicklung spezifischer WT1-Inhibitoren sowie die jüngsten Daten klinischer Immuntherapiestudien und der daraus abgeleiteten zukünftigen Behandlungsstrategien.

„WT1 ist ein entscheidender Transkriptionsfaktor für die Zellteilung und damit für die Tumorprogression“, erläutert CCCC-Direktor Prof. Dr. Ulrich Keilholz die Eigenschaften des Moleküls, das normalerweise nach der Embryonalentwicklung abgeschaltet wird. Doch Tumore können es im Erwachsenenalter wieder zur Aktivität erwecken. Bei etwa 50 Prozent aller schnell wachsenden Tumoren und über 90 Prozent der akuten Leukämien ist WT1 überexprimiert.

Die Suche nach gezielten Inhibitoren ist bislang an der Komplexität des Moleküls gescheitert. So hat WT1 Homologien mit anderen Molekülen und besitzt vier sogenannte Zinkfingerregionen, die an Ziel-DNA-Strukturen binden und so den

Zellzyklus komplex steuern. Obwohl die Kristallstruktur des Moleküls dank der internationalen Zusammenarbeit inzwischen bekannt ist, ist die Bedeutung der verschiedenen Zinkfinger für einzelne Eigenschaften der Wirkung nur partiell geklärt. Um zu wissen, gegen welche Zinkfinger-Effekte Inhibitoren entwickelt werden müssen, versuchen die Forscher\*innen jetzt, einzelne Teile des Gens mittels Genome Editing über CRISPR/Cas9 Knockout auszuschalten. „Diese Erkenntnisse werden uns bei der Entwicklung von WT1-Inhibitoren einen entscheidenden Schritt weiter bringen“, betont Prof. Dr. Keilholz.

## Die therapeutische Impfung funktioniert in Einzelfällen sehr gut

Mit einem anderen Ansatz sind die WT1-Spezialist\*innen schon einen Schritt weiter: Klinische Studien zeigen, dass die 2004 entwickelte therapeutische Impfung in Einzelfällen bei unterschiedlichsten Tumorentitäten funktionieren kann. Bei den meisten Patient\*innen hält die Wirksamkeit jedoch nicht länger als sechs Monate an. Ursachen für den frühen Immun-Escape sind im Wesentlichen immunregulatorische Mechanismen, wie die Forscher\*innen bereits herausgefunden

haben. Gemeinsam entwickelte Gegenstrategien werden nun in weiteren Studien getestet. Hier kommen insbesondere Checkpoint-Inhibitoren zur Verstärkung der Wirksamkeit ins Spiel.

Daneben untersuchen die Krebsforscher\*innen derzeit die Natur der Immunzellen von Patient\*innen, bei denen die Vakzine eine Wirksamkeit von mehr als fünf Jahre haben. Aus dem Wissen, warum die Immunisierung bei ihnen so gut funktioniert, können möglicherweise bald neue Therapiestrategien abgeleitet werden.

Prof. Dr. Keilholz: „Die WT1-Konferenz ist ein sehr gutes Beispiel für eine fruchtbare internationale Zusammenarbeit. Allein im Juni haben wir sechs neue Kooperationsprojekte angeschoben.“

## IMPRESSUM

Herausgeber:  
Charité Comprehensive Cancer Center  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin  
E-Mail: [cccc@charite.de](mailto:cccc@charite.de)  
Internet: <https://cccc.charite.de/>

Redaktion: Beatrice Hamberger, Cornelia Große  
Gestaltung: Christine Voigts  
Charité Zentrale Mediendiensteleistungen  
Fotos: Charité, falls nicht anders angegeben

© Charité Comprehensive Cancer Center, 2018.

## CANCER HOTLINE

+49 30 450 564 222

**Aktuelle Informationen auf der Website des CCCC finden Sie stets unter:**  
[Veranstaltungskalender](#) | [Newsletter](#) | [Aktuelle Studien](#)