

2024

FORSCHEN

HILFT

HEILEN



FRANKFURTER
STIFTUNG FÜR
KREBSKRANKE
KINDER





INHALT

Grußwort	S. 4
Unsere Stiftung stellt sich vor	S. 5
Struktur der Stiftung	S. 6
Finanzen der Stiftung	S. 7
Wissenschaftliche Forschungsgruppen im Fokus	S. 8
Institut für Experimentelle Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (EPHO)	S. 8
Das Interdisziplinäre Labor für pädiatrische Tumor- und Virusforschung (IDL)	S. 11
Die „Resistant Cancer Cell Line (RCCL) – Collection“ im IDL	S. 12
Zelllinienpatenschaft	S. 14
Was Forschung bewirkt!	S. 15
Rückblick 2023	S. 16
Verschiedenes	S. 16
Spendenübergaben	S. 20
Spender und Förderer	S. 23
Auszeichnungen	S. 24
Forschungsprojekte 2023	S. 26
Institut für Experimentelle Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (EPHO)	S. 26
Interdisziplinäres Labor für pädiatrische Tumor- und Virusforschung (IDL)	S. 32
Publikationsliste der Forschungsprojekte	S. 35
Impressum	S. 36





Liebe Leserinnen und Leser,

Der Wunsch eines krebskranken Kindes lässt uns daran erinnern, wofür wir seit 30 Jahren als Stiftung kämpfen.

Hilfreich ist ein Blick zurück in die Vergangenheit um zu erkennen, dass wir in einigen Bereichen sehr zuversichtlich sein dürfen. In den 1960er Jahren starben noch vier von fünf der an Krebs erkrankten Kinder. Heute hingegen können dank intensiver Kinderkrebsforschung vier von fünf Kindern geheilt werden! Eine Umkehr der Verhältnisse, die viel Leid erspart.

Die „Frankfurter Stiftung für krebskranke Kinder“ widmet sich seit 30 Jahren der Forschungsförderung. Mit Ihrer Unterstützung haben Sie zum Erfolg beigetragen und es uns ermöglicht, dass im Dr. Petra Joh-Forschungshaus der Stiftung bis zu 60 Forscher tätig sind. Das Forschungshaus mit allen Aufwendungen für die Forschenden, die Neubesetzung der Stiftungsprofessur mit Professor Heckl im vergangenen Jahr, das neue Forschungsvorhaben ICEBREAKER – all das wird ohne jegliche staatliche Unterstützung finanziert.

Sie, mit Ihren Zuwendungen und Spenden, machen dies möglich! Es ist schön, Sie an unserer Seite zu haben! Dafür danke ich Ihnen, auch im Namen des Vorstands der Stiftung, von Herzen.

Ich bin sicher, dass mit Ausdauer und Überzeugungskraft noch vieles verbessert und erreicht werden kann. Diese Gewissheit wünsche ich auch Ihnen für das Jahr 2024. Lassen Sie uns in unserem Jubiläumsjahr gemeinsam weiter daran arbeiten, dass möglichst alle krebskranken Kinder geheilt werden können.

Dr. med. Jürgen Vogt
Vorstandsvorsitzender



**FORSCHEN HILFT HEILEN
HELFEN SIE FORSCHEN**

Spenden Sie noch heute, um krebskranken
Kindern eine Chance auf Heilung zu geben.



... oder Spendenkonto
IBAN: DE43 5005 0201 1245 6354 40

www.kinderkrebsstiftung-frankfurt.de

Frankfurter Stiftung für krebskranke Kinder

GRUSSWORT

Dekan des Fachbereichs Medizin der Goethe-Universität

Liebe Freunde und Unterstützer der Frankfurter Stiftung für krebskranke Kinder,

es ist mir eine große Freude, als Dekan des Fachbereichs Medizin der Goethe Universität, der Frankfurter Stiftung für krebskranke Kinder zu Ihrem Jubiläum herzlich zu gratulieren.

Seit drei Jahrzehnten leistet die Stiftung außergewöhnliche Arbeit im Kampf gegen Krebs bei Kindern und Jugendlichen.

Ihr unermüdliches Engagement hat maßgeblich zur Entwicklung neuer Diagnosemöglichkeiten und Therapien beigetragen. Der translationale Ansatz, den die Stiftung in Zusammenarbeit mit dem Frankfurter Universitätsklinikum und dem Fachbereich Medizin verfolgt, ist ein herausragendes Beispiel für eine erfolgreiche und zukunftsweisende medizinische Forschung.

Besonders hervorheben möchte ich die Stiftungsprofessur, die seit 20 Jahren ein zentraler Bestandteil unserer Kooperation ist. Dank dieser Professur konnten wir kontinuierlich Spitzenforschung und innovative Ansätze in der Onkologie vorantreiben.

Im vergangenen Jahr konnten wir Professor Dr. Heckl berufen, dessen onkologische Expertise und wissenschaftliches Engagement uns auf unserem gemeinsamen Weg weiter entscheidend voranbringen wird.

Im Namen der gesamten Medizinischen Fakultät danke ich allen, die zum Erfolg der Frankfurter Stiftung für krebskranke Kinder beigetragen haben. Gemeinsam werden wir weiterhin daran arbeiten, die Heilungschancen und Lebensqualität von krebskranken Kindern und Jugendlichen zu verbessern.

Mit den besten Grüßen und Wünschen auf viele weitere erfolgreiche Jahre.



Prof. Dr. med. Stefan Zeuzem
Dekan des Fachbereichs Medizin der Goethe-Universität
Vorstand der Frankfurter Stiftung für krebskranke Kinder



UNSERE STIFTUNG STELLT SICH VOR

Wenn ich groß bin, möchte ich gesund sein

Die Frankfurter Stiftung für krebskranke Kinder wurde von Eltern krebskranker Kinder ins Leben gerufen. Aus eigener Erfahrung wussten die Gründungsmitglieder was es bedeutet, die Diagnose „Krebs“ für ihr Kind zu erhalten. Vor diesem Hintergrund war es ihnen ein wichtiges Anliegen, durch intensive und gezielte Forschung die Erfolgsaussichten bei der Behandlung krebskranker Kinder und Jugendlichen zu verbessern.

Mit der Gründung der Stiftung wurde ein wichtiger Grundstein gelegt. Heute ermöglicht sie im stiftungseigenen Forschungshaus – dem Dr. Petra Joh-Haus – Forschungsstrukturen auf höchstem Niveau. Dort stellt sie bis zu 60 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, in zwei separaten Forschungsgruppen, die entsprechende räumliche, technische und personelle Ausstattung für die wichtige Forschungstätigkeit zur Verfügung.

Ein kleines administratives Team kümmert sich mit großem Engagement um die erforderlichen organisatorischen Aufgaben.

In dieser Broschüre finden Sie zuerst allgemeine Informationen zur Stiftung, gefolgt von einem Rückblick zu den wichtigsten Ereignissen des Jahres 2023.

STRUKTUR DER STIFTUNG

Ein Solitär in der deutschen Wissenschaftslandschaft

Vor nunmehr 30 Jahren wurde die „Frankfurter Stiftung für krebskranke Kinder“ von betroffenen Eltern mit dem Ziel gegründet, die Ursachen für Krebserkrankung bei Kindern und Jugendliche zu ergründen und innovative Therapiekonzepte zu entwickeln. Durch eine großzügige Erbschaft in 1999, der mit nur 32 Jahren verstorbenen Dr. Petra Joh, konnte die Stiftung Ende 2004 das gleichnamige Forschungshaus eröffnen. In 2011 wurde das Forschungshaus durch einen Anbau auf über 1500 qm erweitert.

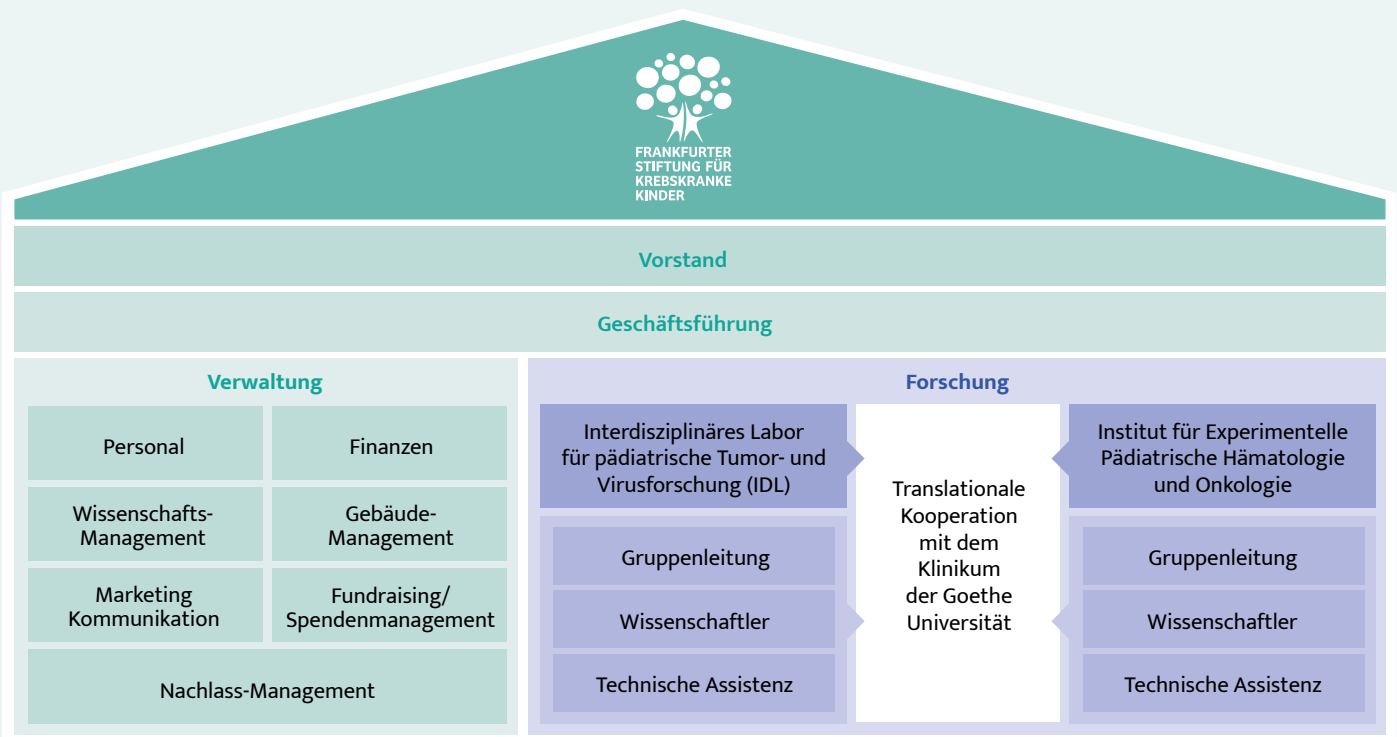
Das **Interdisziplinäre Labor für Tumor- und Virusforschung (IDL)** ist in den 1980er Jahren aus einer Zusammenarbeit der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und dem Institut für Medizinische Virologie am Klinikum der Goethe-Universität in Frankfurt am Main entstanden. Das Ziel war es, angewandte Grundlagenforschung zu betreiben, um krebskranke Kinder und Jugendliche besser behandeln zu können. Zunächst stellte das Institut für Medizinische Virologie dem Interdisziplinären Labor Räume zur Verfügung. Nach ihrer Gründung beteiligte sich dann die Frankfurter Stiftung für krebskranke Kinder ab 1994 an der Förderung

der Arbeitsgruppe. Mit Fertigstellung des Dr. Petra Joh-Hauses 2005 zog das Interdisziplinäre Labor dann in diese neu gegründete Forschungseinrichtung.

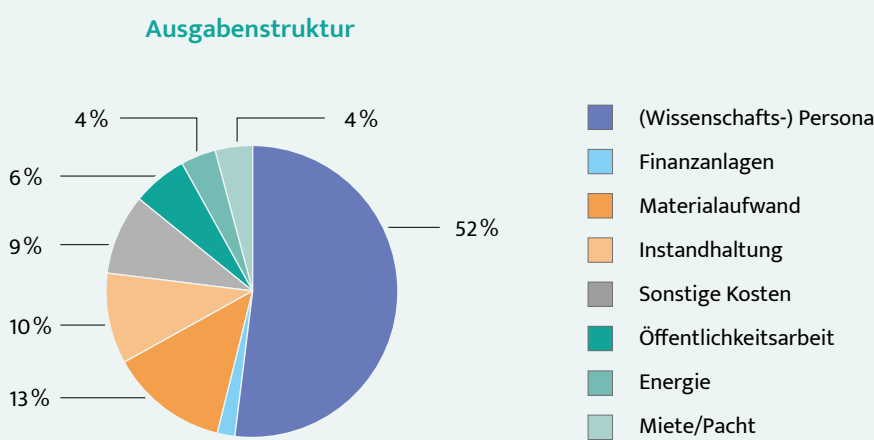
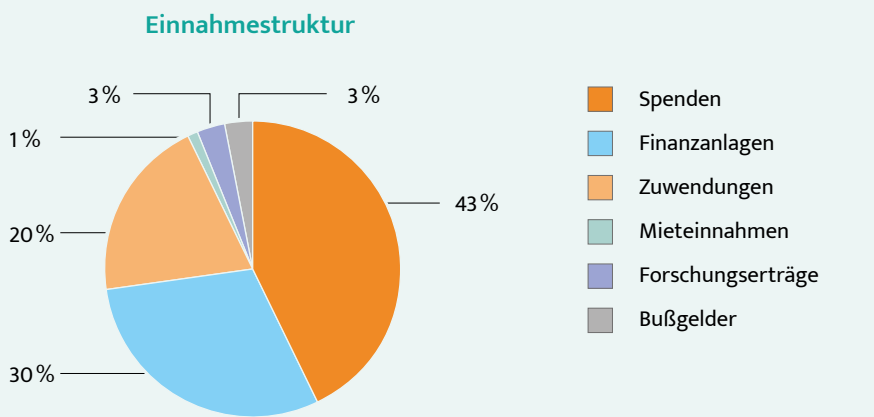
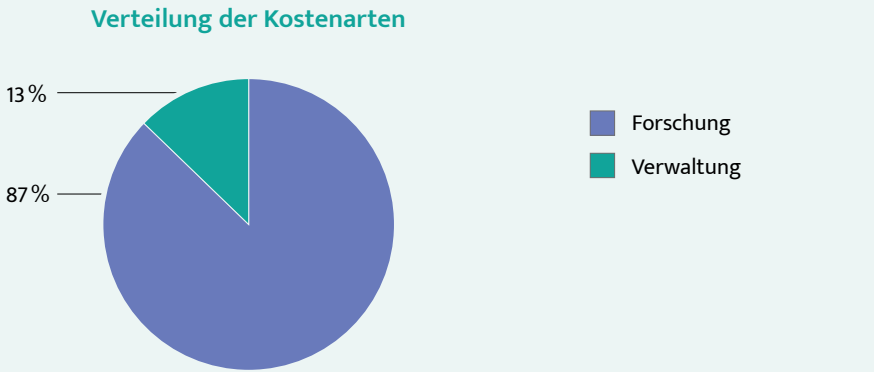
In 2010 wurde in Kooperation mit der Johann Wolfgang Goethe-Universität die erste Stiftungsprofessur vergeben. Dies führte in 2011 zur Gründung des Instituts für Experimentelle Tumorforschung in der Pädiatrie. Mit der Neubesetzung in 2023 durch Prof. Dr. Heckl wurde das Institut umbenannt in **Institut für Experimentelle Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (EPHO)**.

Damit stellen wir eine Anbindung und einen Austausch mit den Ärzten und Forschern der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsklinik Frankfurt sicher. Ihr Leiter, Herr Prof. Klusmann, sitzt im Beirat der Stiftung, genauso wie der Dekan der medizinischen Fakultät, Herr Prof. Zeuzem, Vorstandsmitglied der Stiftung ist.

Zusammen mit einem kleinen administrativen Team und dem ehrenamtlichen Vorstand sind wir die **Frankfurter Stiftung für krebskranke Kinder!**



FINANZEN DER STIFTUNG



WISSENSCHAFTLICHE FORSCHUNGSGRUPPEN IM FOKUS

Institut für Experimentelle Pädiatrische Hämatalogie und Onkologie (EPHO)

Mit dem Institut für Experimentelle Pädiatrische Hämatologie und Onkologie und seiner Kombination aus funktioneller Genomik (mittels Genschere (CRISPR-Cas) zur gezielten Manipulation von molekularen Abläufen), Immuntherapie und klassischer Biochemie des Zelltods im klinischen Umfeld, bietet sich am kideronkologisch starken Standort Frankfurt die Möglichkeit, vorhandene Expertisen zu bündeln, um das Ziel einer personalisierten Medizin in der pädiatrischen Onkologie voranzutreiben.

Personalisierte Medizin in der pädiatrischen Onkologie

Die Diagnose Krebs ist ein sehr individuelles Schicksal. Die darauffolgende Behandlung wird dieser Individualität jedoch leider noch nicht gerecht, und die Heilungsraten sind zu niedrig. Vorhandene Erfolge in der Krebstherapie beruhen fast ausnahmslos auf hoch nebenwirkungsbehafteten Chemotherapeutika. Da diese zytostatischen Chemotherapeutika nur unspezifisch auf das schnelle Zellwachstum in Krebszellen zielen, ergeben sich sehr akute Nebenwirkungen im gesunden Gewebe mit Langzeitfolgen auf Entwicklung und ein erneutes Krebsrisiko. Neue, nebenwirkungsarme Therapieansätze für eine höhere Überlebensrate von Kindern mit Krebserkrankungen sind daher dringend erforderlich. Dies umzusetzen ist das Leitmotiv unserer kideronkologischen Forschung.

Da der Hintergrund des Einsatzes klassischer Chemotherapie auch nach 75 Jahren auf einem unzureichenden Verständnis der molekularen Vorgänge in Krebszellen beruht, konzentrieren wir uns darauf, genau dieses Verständnis herauszuarbeiten. Das Zeitalter der globalen Erfassung molekularer Abläufe im Zellverhalten (den OMICS, Genomic/Epigenomic/Transcriptomic) hat bereits erheblich zu Dokumentation und Verständnis von Krebszellen beigetragen. Dies hat jedoch auch die Heterogenität und Einzigartigkeiten kindlicher Krebserkrankungen hervorgehoben, welche unzureichend in heutigen Therapien abgebildet sind. Wir stellen uns der Aufgabe, diese Fülle an Informationen in das greifbare Versprechen der personalisierten Medizin in der kindlichen Krebstherapie zu verwandeln.



Dabei setzen wir auf modernste Methodiken der lesenden und schreibenden (funktionellen) Genomik mit CRISPR-Cas, wodurch wir die molekularen Abläufe nicht nur auslesen, sondern auch gezielt und umfangreich manipulieren können. Auf Grund seiner Funktion gezielt DNA und RNA zu schneiden, wird dieses System auch Genschere genannt, jedoch hat es sich in seinen Permutationen zu einem multifunktionellen Werkzeug für die gezielten Regulation der molekulargenetischen Zellsteuerung entwickelt. Dies ermöglicht es uns, Krebs zu modellieren, in Hochdurchsatzverfahren Schwachstellen und künstliche Abhängigkeiten zu suchen und so zelluläre Therapiemethoden aufzudecken und zu optimieren. Mit der Forschung an primärem Patientenmaterial und Primärzell-basierten-Tumormodellen mit individualisierter Genetik, Drug-Repurposing und immuntherapeutischen Ansätzen verfolgen wir so das Ziel, den neusten Stand der Wissenschaft in der kindlichen Onkologie zu implementieren. Die Integration und Weiterentwicklung dieser verschiedenen Ansätze sind die Zukunft unserer Arbeit und der Krebstherapie.



Im besonderen Fokus unserer Arbeit stehen dabei die akuten Leukämien. Sie stellen die häufigste Krebserkrankung im Kindesalter dar. Insbesondere die akute myeloische Leukämie (AML), welche ~15 % der akuten Leukämien ausmacht, weist weiterhin eine vergleichsweise schlechte Überlebensrate auf (Prognose, ~75 % Gesamtüberleben nach 5 Jahren). So schwer das Schicksal der einzelnen Kinder ist, fallen Krankheitsbilder wie die AML und ihre Subgruppen leider unter die seltenen Erkrankungen mit unzureichendem Interesse der Pharmaindustrie. Mit unseren bisherigen Arbeiten konnten wir bereits erheblich zum Verständnis der hoch dynamischen molekularen Vorgänge in der kindlichen AML beitragen, Schwachstellen aufzeigen und in prä-klinischen Modellen epigenetisch-orientierte und RNA-basierte Therapeutika als neue Behandlungsoptionen aufzeigen. Um unsere neuen grundlagenwissenschaftlich und translational ambitionierten Vorhaben umzusetzen, brauchen wir starke Kollaborationspartner und Förderer.

Mehr zur Forschung des EPHO in 2023 finden Sie auf Seite 26.



WISSENSCHAFTLICHE FORSCHUNGSGRUPPEN IM FOKUS

Das Interdisziplinäre Labor für pädiatrische Tumor- und Virusforschung (IDL)

Das Auftreten von Resistenzen ist der Hauptgrund für das Scheitern von Krebstherapien. Das Interdisziplinäre Labor für pädiatrische Tumor- und Virusforschung untersucht schwerpunktmäßig, wie Krebszellen gegen Medikamente resistent werden und entwickelt daraus neue Therapieansätze zur Behandlung von Krebserkrankungen, für die es bisher keine geeigneten Behandlungsmöglichkeiten gibt.



Die Resistant Cancer Cell Line (RCCL) Collection im IDL

Ein Jahrtausendprojekt macht Hoffnung bei der Krebsbehandlung von Kindern und Jugendlichen

Wirkstoffresistenzen, die während der Behandlung von Patienten entstehen können, sind die Hauptursache für das Scheitern von Krebstherapien. Heilungen werden in den meisten Fällen bei Patienten erzielt, die mit einem festen Tumor in einem lokal begrenzten Bereich diagnostiziert werden. Ist die Krankheit fortgeschritten, weil der Krebs sich ausgebreitet (metastasiert) hat, sind systemische Therapien notwendig und die Heilungsraten gering. Viele Krebserkrankungen sprechen zwar anfänglich auf eine Therapie an, sehr häufig kommt es jedoch zu einer Resistenzentwicklung und in der Folge zum Therapieversagen und letztendlich zum Tod des Patienten. Bei Kindern und Jugendlichen sind die Heilungschancen zwar generell höher als bei Erwachsenen, der Hauptgrund für das Versagen sind aber auch hier die Resistenzen. Dabei ist jedes Kind, das an Krebs stirbt, eins zu viel!

Standorte unserer Kooperationspartner weltweit



Deshalb betreiben wir im Interdisziplinären Labor für pädiatrische Tumor- und Virusforschung (IDL) unsere Forschung mit dem Ziel, Leben zu retten und unnötige Qualen und Nebenwirkungen zu vermeiden. Ein erweitertes Verständnis der Resistenzmechanismen ist die Voraussetzung für die Entwicklung neuer Therapien für Patienten, für die zurzeit noch keine Behandlungsmöglichkeiten bestehen, und für neue Behandlungsformen, die die Resistenzbildung vermeiden. Die Resistenzentwicklung bei Krebs ist die Konsequenz komplexer Evolutionsprozesse. Um diese Mechanismen zu untersuchen, sind Modellsysteme notwendig, die diese Prozesse abbilden. Allerdings ist die Etablierung solcher Modelle sehr aufwändig. Die Etablierung einer einzigen resistenten Krebszelllinie kann ein Jahr oder länger in Anspruch nehmen. Daher gibt es nur wenige Modelle für erworbene Resistenzen bei Krebs.



Um diese Lücke zu schließen, hat Prof. Jindrich Cinatl als Visionär und Pionier seit den 1980er Jahren die Resistant Cancer Cell Line (RCCL) Collection aufgebaut, die er in der Zwischenzeit gemeinsam mit Prof. Martin Michaelis betreibt. Die RCCL Collection, die in Kryotanks bei -196 Grad im Keller unserer Stiftung lagert, besteht zurzeit aus mehr als 2.800 Krebszelllinien, die Resistenzen gegenüber 16 Krebsarten und mehr als 100 Krebsmedikamenten abbilden. Rein rechnerisch stecken damit 2.800 Jahre Entwicklungsarbeit in der RCCL Collection. Deshalb ist diese mit Abstand weltweit größte Sammlung von Modellen für die Resistenzentwicklung bei Krebs als „Schatz“ anzusehen.

Die RCCL-Collection hat die Möglichkeit, zum „Gamechanger“ zu werden! Perspektivisch können jungen Krebspatienten passgenauer behandelt werden bzw. Therapien mit gängigen Krebsmedikamenten, die einerseits vorhersehbar keinen oder wenig Nutzen haben, andererseits aber schwere Nebenwirkungen mit sich bringen, vermieden werden. Und das Ganze passiert nicht auf mathematischen Modellen, sondern auf der Basis von belastbaren Forschungsergebnissen.

Neben der Verwendung für unsere eigene Forschung, stellen wir unseren „Schatz“ als wichtige Ressource mehr als 120 Forschungsinstitutionen auf der ganzen Welt zur Verfügung. Dadurch ermöglicht die RCCL Collection Resistenzforschung, die am Patienten selbst nicht möglich wären. Allerdings ist schon die Aufrechterhaltung sehr aufwändig und kostenintensiv. Darüber hinaus müssen die etablierten Resistenzmodelle detailliert charakterisiert werden, um ihr Potential für die Verbesserung von Krebsbehandlungen systematisch zu nutzen und maßgeschneiderte Modelle für andere Forschungseinrichtungen anbieten zu können. Dafür benötigt unsere gemeinnützige Stiftung, die keinerlei finanzielle Förderung der öffentlichen Hand erhält, Unterstützung. Jedes Kind, das gegen den Krebs kämpft, verdient eine Chance auf Heilung und ein langes, gesundes Leben.

[Mehr zur Forschung des IDL in 2023 finden Sie auf Seite 32.](#)

Zelllinienpatenschaft

Unterstützen Sie den Erhalt und Ausbau der einzigartigen RCCL Collection durch die Übernahme einer Zelllinien-Patenschaft

Die Etablierung resistenter Krebszelllinien ist sehr aufwändig und kann ein Jahr oder länger dauern. Die Krebszelllinien werden Schritt für Schritt mit ansteigenden Wirkstoffmengen behandelt, bis die Krebszelllinien resistent gegen die klinisch verwendeten Medikamentendosierungen geworden sind. Dieser Prozess erfordert nicht nur viel Zeit, sondern ist auch kostenintensiv und erfordert viel Erfahrung. Wenn eine resistente Krebszelllinie etabliert ist, beginnt die eigentliche wissenschaftliche Arbeit. Nun werden die Resistenzmechanismen entschlüsselt, um bessere Behandlungsmöglichkeiten für Krebspatienten zu schaffen, für die heute noch keine wirksame Therapie zur Verfügung steht.

So können beispielsweise sogenannte Biomarker identifiziert werden, die es ermöglichen passgenaue, aussichtsreiche personalisierte Krebstherapien auszuwählen. Solche Biomarkergeleiteten Therapien können in der Zukunft Leid und Schmerz sowohl für die Patienten, als auch für deren Familien und Freunde verringern.

Bitte helfen Sie mit der Übernahme einer Zelllinienpatenschaft, unsere essentielle Forschungsressource in einem optimalen Zustand zu erhalten und weiter ausbauen zu können. Weitere Informationen und die Möglichkeit Online eine Patenschaft zu übernehmen, finden Sie auf unserer Homepage in der Rubrik „Spenden“ oder über folgenden QR-Code.



WAS FORSCHUNG BEWIRKT!

Erfahrungsbericht von unserem Vorstandmitglied Uwe Menger

Wir mussten lange auf die Geburt unseres Sohnes warten, und dann wurde Patrick am 22. Dezember 2006 geboren. Die ganze Familie war überglücklich! Dass er alles etwas verzögert erlernte und so gar nicht laufen wollte, war für uns erstmal nicht verwunderlich. Dann, mit ca. 1,5 Jahren, ließ er sich plötzlich zum Wickeln nicht mehr hinlegen, übergab sich auf nüchternen Magen. Er wurde auf ein unbekanntes Virus behandelt und aus dem Krankenhaus entlassen. Wir ließen nicht locker und mussten nach Drängen auf weitere Untersuchungen die bittere Diagnose „bösartiger Gehirntumor“ verkraften. Es ging nun alles sehr schnell – sogleich war die Frage nach dem „Warum unser Sohn?“ zur Seite geschoben. Operationen, Intensivstation, 64 Tage Chemotherapie im „zweiten Zuhause“ Onkologie der Uniklinik Frankfurt und anschließend 30 Bestrahlungen. Zum Glück gab es ein Protokoll, nach dem Patrick behandelt werden konnte: Das Ergebnis von Forschung und Umsetzung in medizinische Erfahrung durch tolle Ärzte. Der Fels in der Brandung war für uns die Familie.

„Wenn ich groß bin, möchte ich gesund sein“ – dieses Bild der Frankfurter Stiftung für krebskranke Kinder sahen wir in knapp 2 Jahren der Therapie immer wieder und es motivierte uns, bei der Stiftung mitzuarbeiten. In der Stiftung stellen wir die Fragen nach dem „Warum?“. Und weiter: „Was können wir im Hinblick auf Früherkennung tun?“ – „Was tun, wenn bekannte Therapien nicht wirken?“ – „Welche Antworten geben wir erschütterten, schockierten, hilflosen Eltern?“... Wir forschen, um genau diese Fragen zu beantworten! Wir forschen aber auch, um uns völlig neuen Fragen zu stellen, denn dann, nach 11 Jahren, kam der Gehirntumor bei Patrick zurück.



Patrick ist eines von 5 Kindern weltweit, bei dem nach so langer Zeit ein Rückfall auftritt – was nun? Wieder stellten sich vor allem Patrick und auch die Familie dem Behandlungsmarathon. Wieder schwang die Angst mit, dass das eigene Kind sterben könnte. Heute ist Patrick gesund und hat den Krebs zum zweiten Mal besiegt!

Und jetzt erst recht – nie aufgeben – nachhaltig Antworten auf Fragen suchen – oder anders: Forschen nach Ursachen, Chancen erkennen. Oder: Die Arbeit der Frankfurter Stiftung für krebskranke Kinder mit Kraft und viel Motivation weiter mitgestalten – das treibt uns jeden Tag wieder aufs Neue an und ist für uns eine Herzensangelegenheit! Um krebskranke Kinder vor dem viel zu frühen Tod zu bewahren, hilft nur die Erforschung neuer Therapiemöglichkeiten. Weil wir dazu unseren Beitrag leisten wollen, bin ich seit 2010 Vorstandsmitglied der Frankfurter Stiftung für krebskranke Kinder und engagiere mich vor allem dafür, die Forschung mit Spenden voran zu bringen. Bitte helfen Sie mit Ihrer Spende, damit Kinder wie unser Sohn Patrick geheilt werden können.

„Heute ist Patrick gesund und hat den Krebs zum zweiten Mal besiegt!“

Uwe Menger
Vater von Patrick

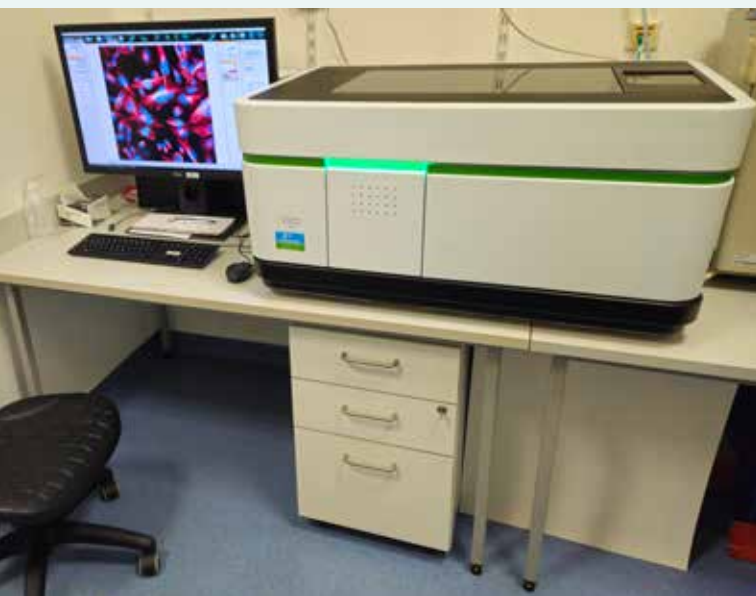
RÜCKBLICK 2023

Verschiedenes

Investitionen

Um maßgeschneiderte Resistenzmodelle für die Forschung zu erhalten, ist es notwendig, diese Schritt für Schritt zu charakterisieren. Je passgenauer die Modelle der RCCL-Collection eingesetzt werden können, umso effektiver verbessern sie die Forschung.

Die Stiftung hat mit ca. € 350.000 die größte Einzelinvestition in Medizintechnik seit 30 Jahren für ein Operetta CLS High Content Analysis System finanziert. Mit Hilfe dieses Systems ist es unter anderem möglich, den Einfluss von Wirkstoffen auf Misch-Kulturen unterschiedlicher Zellarten in 3D zu untersuchen. Außerdem können unterschiedliche Zelllinien mit unterschiedlichen Fluoreszenzfarbstoffen markiert und effiziente Screenings zur Effektivität von Wirkstoffen durchgeführt werden. Damit erweitert das Operetta System unsere Arbeit mit den resistenten Zelllinien der RCCL Collection um eine weitere Dimension.



Icebreaker

Das Ziel ist, die RCCL Collection weiter systematisch mit klinisch relevanten Modellen zu ergänzen. Darüber hinaus sind die meisten Modelle bisher nur wenig charakterisiert. Deshalb ist ein wichtiger nächster Schritt in der Weiterentwicklung die systematische Untersuchung der RCCL Collection-Zelllinien mittels sogenannter „Omics“-Methoden. Damit können für die laboreigene Forschung die am besten geeigneten Zelllinien gewählt und gleichzeitig Kooperationspartnern passgenaue Modelle zur Verfügung gestellt werden.

Ein nächster Schritt ist die Identifizierung potenzieller Biomarker zur individualisierten Therapielenkung und von neuen therapeutischen Angriffspunkten durch sogenannte funktionelle Untersuchungen. In solchen Studien werden bestimmte Gene gezielt an- bzw. abgeschaltet (z. B. mittels der CRISPR/Cas-Methode), um deren Funktion im Rahmen der Resistenz genau zu definieren.

Ein weiterer Aspekt ist die Forschung an Methoden, die spezifisch für das Betreiben der RCCL Collection notwendig sind. Die Identität von Krebszelllinien muss regelmäßig überprüft werden, um Verwechslungen zu vermeiden.

Für all diese Ziele haben wir Ende 2023 das Projekt „ICEBREAKER“ initiiert, mit dem wir Grundlagenforschung auf ein neues Level heben wollen. Neben dem originären Auf- und Ausbau der RCCL Collection, stehen hier Themen im Vordergrund wie: Identifizierung von Biomarkern und therapeutischen Angriffspunkten zur individualisierten Therapielenkung, Genomische Charakterisierung und Exomsequenzierung und Screening Plattformen für Massen-Wirkstoff Screenings.



Neue Stiftungsprofessur

Im Herbst 2023 durften wir unseren neuen Stiftungsprofessor, Prof. Dirk Heckl, begrüßen. Die Neubesetzung dieser vakanten Professur nutzen Stiftung und Universität, um den klinischen Fokus der Forschung im stiftungseigenen Forschungshaus (Dr. Petra Joh-Haus) zu unterstreichen, und durch eine fokussierte Ausrichtung an die Bedürfnisse innovativer und translationaler Krebsforschung anzupassen, was sich im neuen Namen des Instituts für Experimentelle Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (EPHO) abbildet.

Durch Einsatz moderner Methoden der Transkriptomik, Epigenomik und funktionellen Genomik in hoch-relevanten Modellsystemen wird das EPHO die grundlegenden molekularen Veränderungen in der Krebsentstehung untersuchen und das gewonnene Wissen zur Etablierung zielgerichteter, patientenorientierter Therapieansätze nutzen. Die Komplementarität der vorhandenen (Arbeitsgemeinschaft Dr. Vogler, Arbeitsgemeinschaft Dr. van Wijk) und neuen Forschungsansätze (Arbeitsgemeinschaft Prof. Dr. Heckl) innerhalb der EPHO, sowie die Interaktion mit dem PJH-ansässigen Interdisziplinären Labor und der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin wird eine wirkungsvolle Stärkung für die kideronkologische Forschung am Standort Frankfurt darstellen.

Politik zu Gast

Doch nicht nur wissenschaftlich ist viel passiert, sondern auch in der Stiftung selbst. Innerhalb von 2 Wochen im Herbst durften wir nicht einen oder zwei, sondern drei Besuche hochkarätiger Politiker vermelden. Neben dem neuen Frankfurter OB, Herrn Mike Josef, duften wir auch den Hessischen Finanzminister, Herrn Michael Boddenberg, sowie die Bundesministerin für Forschung und Bildung, Frau Bettina Starck-Watzinger in unserem Forschungshaus begrüßen. Sichtlich angetan äußert Mike Josef: „Die Frankfurter Stiftung für krebskranke Kinder hat in den letzten 30 Jahren unermüdlich daran gearbeitet, das Leben von betroffenen Kindern und ihren Familien zu verbessern. Ihr Engagement und ihre Unterstützung haben unzählige Leben berührt und Hoffnung geschenkt...“ Neben einem aktiven Austausch zum Thema Forschungslandschaft Deutschland, ging es aber auch um konkrete Unterstützung bei wichtigen Themen. So sind wir seit Ende des Jahres ein aktives Mitglied der Bundesinitiative „Nationale Dekade gegen den Krebs“. Das auf zehn Jahre angelegte Bündnis hat zum Ziel, die Menschen in Deutschland für das Thema Krebsforschung zu mobilisieren. Gleichzeitig gilt es, die Forschung zu stärken. Innovationen sollen noch gezielter gefördert werden und schneller bei den Patientinnen und Patienten ankommen. Mit vereinten Kräften soll erreicht werden, dass weniger Menschen neu erkranken, Krebs früher erkannt wird und besser behandelbar ist.





Spendenübergaben

Die Frankfurter Stiftung für krebskranke Kinder finanziert Ihre Arbeit seit der Gründung 1994 fast vollständig aus Spendengeldern. Wir unternehmen deshalb alles in unserer Macht stehende, um bei krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen sowie deren Familien die Hoffnung auf ein gesundes Leben zu stärken. Wir wissen: **Ohne leidenschaftliches Engagement in die Forschung ist dieses nicht möglich!** Nur durch intensive Forschung können wir die Ursachen von Krebserkrankungen ergründen und somit auch die Heilungschancen wesentlich verbessern. Nachstehend eine Auswahl an Spendenübergaben aus der zweiten Jahreshälfte 2023.

Brother International GmbH läuft für einen guten Zweck!

Nach der Corona Pause haben wir uns sehr über den erneuten Besuch der Firma Brother International GmbH in unserer Stiftung gefreut. Mitgebracht haben die Vertreter der Firma einen Scheck über 5.000 Euro. Seit 2012 veranstaltet Brother International weltweit das Benefiz-Projekt „Golden Ring“. Die Idee dahinter ist, dass sich alle Niederlassungen zu einem Ring zusammenschließen und dabei das Thema Krebs in den Vordergrund stellen. Seit 2014 nimmt Brother Germany an dem „Golden Ring-Lauf“ teil. Für jede gelaufene Runde stiftet Brother einen bestimmten Geldbetrag, um Projekte rund um das Thema Krebs zu unterstützen. Nach den Jahren 2014 bis 2019 mit einer Gesamt-Spendensumme von € 100.000 durften wir in 2023 wieder als Begünstigter einen großzügigen Spendenscheck über € 5.000 entgegennehmen.



Für die treue Unterstützung über all die Jahre danken wir der Firma Brother und allen Mitlaufenden sehr herzlich. Denn ohne die Hilfe so vieler Menschen wäre die Forschung nach neuen Krebstherapien bei Kindern und Jugendlichen nicht möglich.



Die WCP GmbH aus Messel spendet erneut 10.000 Euro

Auch in 2023 hat die WCP GmbH in Messel die Stiftung mit einem 5-stelligen Betrag bedacht. In all den Jahren sind mittlerweile über € 100.000 zusammengekommen. Dafür danken wir Sven Mattis und seinem Team aus ganzem Herzen.

Unser Vorstandsmitglied Uwe Menger und der Geschäftsführer Marcus Klüssendorf durften bei einer ausgiebigen Führung durch die Produktionsstätten die Ähnlichkeiten zwischen dem Prototypenbau und der Forschung erleben. In beiden Bereichen muss erstmal ausgiebig geforscht und ausprobiert werden. Dabei zeigen sich belastbare Ergebnisse meistens erst nach vielen Misserfolgen. Denn wie häufig ist der Weg zu einer Lösung die berühmte Suche nach der Nadel im Heuhaufen.

Wir hoffen, auch in unserem Jubiläumsjahr 2024 mit der wertvollen Unterstützung durch die WCP und dem ganzen Team rechnen zu können. Ein großes Dankeschön an Herrn Mattis für die treue und wertvolle Unterstützung.



Schornsteinfeger 2023 Glückstour

Seit 18 Jahren veranstaltet der Verein „Glückstour – Schornsteinfeger helfen krebskranken Kindern e. V.“ seine jährliche Glückstour. Bei dieser Tour radeln zahlreiche Schornsteinfeger bei jedem Wetter rund 1.000 Kilometer durch Deutschland und sammeln fleißig Spenden für schwerst- und krebskranke Kinder. An den einzelnen Etappenzielen werden die Spenden direkt und ohne Abzug an lokale Vereine und Organisationen übergeben. Während der Glückstour 2023 in Aschaffenburg konnte, neben anderen, unsere gemeinnützige Stiftung einen Spendenscheck in Höhe von 3.000 Euro entgegennehmen. Wir freuen uns, dass wir bei der diesjährigen Veranstaltung dabei sein durften und bedanken uns ganz herzlich für dieses tolle Engagement.

Jubiläumsfeier zu Gunsten der Kinderkrebsforschung

Am 15. Juli 2023 feierte der REWE-Markt in der Europaallee 118 in Frankfurt sein 10-jähriges Bestehen. Dem Leiter des Marktes, Herrn Ali Osman Kayabasi, war es ein großes Anliegen, die Kinderkrebsforschung zu unterstützen. Deshalb wählte er die Frankfurter Stiftung für krebskranke Kinder als Empfänger des Erlöses der Veranstaltung aus. Das Fest war hervorragend organisiert – es gab tolle Angebote für Kinder und auch für das leibliche Wohl der kleinen und großen Besucher war bestens gesorgt.



Die Stiftung war den ganzen Tag mit einem Infostand vor Ort – unterstützt von freiwilligen Helfern, die uns tatkräftig zur Seite standen. Wir möchten uns an dieser Stelle bei diesen engagierten Menschen bedanken.

Trotz des durchwachsenen Wetters war die Veranstaltung gut besucht, und auch das Interesse an der wichtigen Forschungsarbeit in unserem Haus war sehr groß.

Es war ein toller Tag für uns, denn alle Besucher haben mit ihrer Teilnahme und ihrer Aufmerksamkeit für die Arbeit unserer Stiftung zu der beachtlichen Spendensumme von 2.285 Euro beigetragen, die wir am Ende des Tages entgegennehmen konnten. Ein tolles Ergebnis, wenn man bedenkt, dass ein unerwartet starker Wind zum vorzeitigen Abbruch der Veranstaltung führte. Dieser wichtige Beitrag bringt uns wieder einen Schritt näher an das wichtigste Ziel der Stiftung: alle krebskranken Kinder und Jugendlichen heilen zu können.

Ein herzliches DANKE SCHÖN an alle Besucher der Veranstaltung sowie an den Leiter des REWE-Marktes und sein Team für diese wertvolle Unterstützung.

Spender und Förderer

Die Stiftung sagt Danke

Unseren Partnern:

Brother International GmbH

Frankfurter Sparkasse 1822

Mainova AG

Unseren unzähligen Unterstützern

aus den folgenden Bereichen:

Privatspender

Firmenspender

Erblasser

Diversen Stiftungen

Social Clubs

Gerichte

OB der Stadt Frankfurt

Drittmittelgeber

Kinderklinik der Goethe Universität

Dekanat der Medizinischen Fakultät
der Goethe Universität

...sowie dem Ehrenamtlichen Vorstand

Auszeichnungen

Dr. Maresch-Klingelhöffer Preis

Der Stiftungsvorstand freut sich, den mit € 10.000 dotierten Dr. Maresch-Klingelhöffer-Preis 2024 an Herrn PD Dr. Dominik Sturm zu verleihen. Er wird von der Jury für die flächendeckende Anwendung eines in Heidelberg entwickelten Testverfahrens ausgezeichnet, das eine genaue Diagnose von Hirntumoren im Kindes- und Jugendalter ermöglicht. Der Dr. Maresch-Klingelhöffer-Preis wird von der Frankfurter Stiftung für krebskranke Kinder seit 2008 für die beste Arbeit von Naturwissenschaftlerinnen und Nachwuchswissenschaftlern (bis 40 Jahre) auf dem Gebiet der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie sowie für Forschungsbereiche, die im unmittelbaren Bezug zum Forschungsschwerpunkt stehen ausgeschrieben. Er wird ermöglicht durch eine Zustiftung des Ehepaars Dr. Otto Maresch und Doris Maresch-Klingelhöffer in 2007 an unsere Stiftung. Die diesjährige Preisverleihung findet im Rahmen des Jubiläums zum 30-jährigen Bestehens der Stiftung in Frankfurt statt.



Bildung ist uns wichtig

Die Frankfurter Stiftung für krebskranke Kinder fördert jedes Jahr zwei Deutschland-Stipendien an der Goethe-Universität Frankfurt für engagierte Studierende der Fachrichtung Medizin, deren Werdegang herausragende Leistungen in Studium und Beruf erwarten lassen. Außerdem werden gesellschaftliches Engagement der BewerberInnen sowie besondere persönliche Umstände bei der Auswahl berücksichtigt. Die StipendiatInnen erhalten eine finanzielle Förderung, die zur einen Hälfte vom Bund und zur anderen Hälfte von der Frankfurter Stiftung für krebskranke Kinder getragen wird. Als gemeinnützige Organisation möchten wir mit der Förderung junger engagierter Talente gelebte Verantwortung für die nächste Generation und die Gesellschaft als Ganzes zeigen.



Gewinn des renommierten Abstract Achievement Award

Wir gratulieren Herrn Luca Nunzio Cifarelli, wissenschaftlicher Mitarbeiter im Institut für Experimentelle Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (EPHO) zum Gewinn des renommierten Abstract Achievement Award der American Society of Hematology (ASH), der ihm in Anerkennung seiner Leistungen im Bereich der Hämatologie verliehen wurde. Anlässlich der 65. ASH Jahresversammlung, die vom 9. bis 12. Dezember 2023 in San Diego, Kalifornien, stattfand, präsentierte Luca in seinem Vortrag die Resultate des Forschungsprojekts „TRIP13 als fetal-angereichertes therapeutisches Target bei NUP98::JARID1A+ pädiatrischer Nicht-Down-Syndrom AMKL“.



Unser Citylight-Poster
mit Geschäftsführer
Marcus Klüssendorf



Forschungsprojekte 2023

Institut für Experimentelle Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (EPHO)

FORSCHUNGSPROJEKTE 2023

Professur für Experimentelle Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Am 1. September 2023 hat Herr Prof. Dr. Dirk Heckl seinen Dienst als W3-Professor für Experimentelle Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (EPHO) und Direktor des gleichnamigen Instituts angesiedelt in den Räumlichkeiten des Petra Joh-Forschungshauses (PJH) der Frankfurter Stiftung für krebskranke Kinder aufgenommen. Er hat damit die Nachfolge von Frau Prof. Simone Fulda angetreten, die die Stiftungsprofessur von 2010 bis 2020 inne hatte. Die Neubesetzung dieser vakanten Professur nutzen Stiftung und Universität, um den kliniknahen Fokus der Forschung im PJH zu unterstreichen, und durch eine fokussierte Ausrichtung an die Bedürfnisse innovativer und translationaler Krebsforschung anzupassen, was sich im neuen Namen des Instituts für Experimentelle Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (vormals Institut für Experimentelle Tumorforschung in der Pädiatrie) abbildet.

Herr Prof. Heckl widmet sich im Rahmen seiner Forschungstätigkeit der Etablierung innovativer molekular- und zellbiologischer Konzepte zur Erforschung der Entstehung und Behandlung von Leukämien im Kindes- und Jugendalter und arbeitet dabei eng mit der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, dem Universitären Centrum für Tumorerkrankungen (UCT) Frankfurt und dem Frankfurt Cancer Institute (FCI) der Goethe-Universität Frankfurt zusammen.

Die EPHO hat sich der Aufgabe verschrieben, die Entstehung und Funktion von Krebszellen durch molekulare und zellbiologische Dekonstruktion für therapeutische Ansätze zu erschließen. An der Schnittstelle zur klinischen Forschung in der pädiatrischen Onkologie setzt das Team der EPHO auf die Nutzung Patienten-naher, prä-klinischer Modellsysteme. Maßgeschneiderte Krebsmodelle mit individuell und adaptiv durchgeführter genetischer Modifikation gesunder Primärzellen erlauben es, die dynamischen Prozesse in der malignen Transformation auch bei seltenen Erkrankungsbildern zu untersuchen. Der Einsatz hoch moderner und auf dem neusten Stand der Technik befindlicher Methoden der lesenden und schreibenden OMICs in Kombination mit klassischer Zell- und Biochemie ermöglicht es, die Schwachstellen der malignen Transformation zu erkennen und anzugreifen. Mit starken Partnerschaften liefert die EPHO so die Grundlage für die Entwicklung neuer Therapieansätze in der personalisierten molekular-geleiteten Medizin. Ziel dieser Forschung ist es, die Heilungschancen von krebskranken Kindern langfristig zu verbessern.

Die Forschungsprojekte des Instituts werden in enger Zusammenarbeit mit anderen Einrichtungen des Fachbereichs Medizin und der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fachbereiche der Goethe-Universität Frankfurt sowie mit einer Vielzahl nationaler und internationaler Kooperationspartner durchgeführt. Die beteiligten Wissenschaftler im Institut befinden sich dabei häufig noch in ihrer Ausbildung und forschen z.B. für ihre Dissertationen oder Abschlussarbeiten. Dementsprechend leistet die EPHO einen entscheidenden Beitrag zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses.

Arbeitsgemeinschaft Prof. Heckl

Identifizierung potenzieller Behandlungsziele im nicht-kodierenden Teil des Leukämiegenoms

Eine neue Studie unter Federführung von Prof. Dr. Jan-Henning Klusmann, Direktor der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Goethe-Universität Frankfurt, und Prof. Dr. Dirk Heckl identifiziert und charakterisiert den MYNRL15 DNA-Bereich (Lokus) und gewährt dabei wichtige neue Einblicke in die essenzielle Rolle des nicht-kodierenden Genoms bei der myeloischen Leukämie.

Die klassische Sicht auf das Genom berücksichtigt nur 2% seiner gesamten Größe, und zwar den Protein-kodierenden Bereich. Nach aktuellem Stand der Forschung geht man jedoch mehrheitlich davon aus, dass auch die verbleibenden, nicht-kodierenden 98% eine hohe Aktivität aufweisen und damit eine wichtige Rolle für die Zellentwicklung und das Zellverhalten spielen. Dieser nicht-kodierende Teil ist bisher funktionell weitgehend unerforscht, insbesondere was die Entwicklung der akuten myeloischen Leukämie (AML) angeht.

In einem umfangreichen Studienansatz auf Basis einer detaillierten Kartierung nicht-kodierender RNAs in gesunden und malignen Zellen in Kombination mit funktioneller Genomik ist es den beiden Arbeitsgruppen nun gelungen, entscheidende neue Erkenntnisse zur Rolle dieser nicht-kodierenden RNAs und ihrer Ursprungsorte im Genom zu gewinnen. Besonders augenfällig war dabei der MYNRL15 Lokus, der selektiv eine maßgebliche Rolle für das Überleben myeloischer Leukämiezellen spielt. Mechanistische Studien zeigten dabei auf, wie der MYNRL15 Lokus über die 3D-Regulation des Genoms überlebenswichtige Funktionen von Leukämiezellen steuert, und wie der Eingriff in diese Zellfunktionen eine neue vielversprechende therapeutische Option der Zukunft darstellen könnte.

Über die wissenschaftlichen Erkenntnisse hinaus unterstreicht die Studie, wie die kliniknahe Grundlagenforschung durch Kooperation kinderonkologisch fokussierter Institute an der Goethe Universität Frankfurt neue Wege für ein besseres Verständnis und eine gezielte Behandlung kindlicher Leukämien eröffnet.



Arbeitsgemeinschaft Prof. Heckl

Präklinische Testung der miRNA-193b als Therapeutikum für die akute myeloische Leukämie

Mikro RNAs (miRNAs) sind zelluläre Regulatoren des Zellverhaltens und vielfach in Krebszellen dereguliert. Aufbauend auf mechanistischen Studien zur Rolle der miRNA-193b in der gesunden und malignen Blutbildung haben die Arbeitsgruppen von Prof. Dr. Jan-Henning Klusmann, Direktor der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Goethe-Universität Frankfurt, und Prof. Dr. Dirk Heckl die therapeutische Anwendbarkeit der miRNA-193b untersucht. Klassische Chemotherapeutika zielen auf eine bestimmte Zielstruktur und schädigen dabei oft essentielle Bausteine (z.B. DNA oder Zellgerüst) der Zelle. Dies ist therapeutisch anwendbar, da schnell wachsende Krebszellen eine stärkere Abhängigkeit vom Aufbau dieser Zellbestandteile aufweisen. Die Nebenwirkungen auf den gesunden Organismus sind jedoch erheblich. Darüber hinaus besteht durch das gezielte Inhibieren von nur einer Struktur in der Zelle die Gefahr einer einfachen Resistenzbildung. Die miRNAs sind natürlicherweise darauf ausgerichtet, eine Vielzahl von Zielen in der Zelle zu regulieren. Im Fall der miR-193b wird dabei eine Reihe wichtiger Wachstumssignalwege und Transkriptionsfaktoren reguliert. Vorarbeiten haben aufgezeigt, dass Krebszellen dieser Regulation durch Absenkung der

miRNA-193b entgehen. Eine Erhöhung der zellulären miRNA-193b-Level wirkt sich negativ auf das Wachstum der Krebszellen aus. Die therapeutische Anwendung von miRNAs befindet sich jedoch in einem frühen Stadium. Mittels sogenannter Lipid-Nanopartikel (LNPs) ist es möglich, miRNAs therapeutisch in die Zielzellen zu transportieren. Dies haben die Arbeitsgemeinschaften Heckl und Klusmann in der aktuellen Studie für die miRNA-193b etabliert und verifiziert. Entscheidend dabei ist, dass die Studien in hoch relevanten Modellen in Zellkultur (in vitro) und im Mausmodell (in vivo) mit primären AML Proben durchgeführt wurden. Dabei konnte durch das Therapieren mit miRNA-193b-LNPs das Wachstum in den AML Zellen in Zellkultur und im Tierversuch unterbrochen werden. Gleichzeitig hat der Tierversuch gezeigt, dass die normale Blutbildung, entgegen der Wirkung klassischer Chemotherapie, nicht durch die miRNA-193b-LNPs gestört wurde. Die Studie hat damit wichtige prä-klinische Resultate für eine Anwendung miRNA-193b-basierter Therapien in der AML geliefert.

Arbeitsgemeinschaft Dr. van Wijk

Neue Rolle der Ubiquitinierung bei der Zelltod-Resistenz von Tumorzellen und bei Differenzierungswegen

Die Nekroptose ist eine evolutionär konservierte Form des programmierten Zelltods mit wichtigen Funktionen bei der erworbenen Therapie- und Apoptoseresistenz bei Krebs und medikamentenresistenten Tumoren. Während der Nekroptose oligomerisiert die Pseudokinase MLKL zu membranassoziierten Poren, die zu einem Membranbruch, Zelltod und anschließender Entzündung führen. Daher spielt die Nekroptose nicht nur bei Krebs, sondern auch bei anderen Krankheiten wie Ischämie/Reperfusionverletzungen, Infektionen und neurodegenerativen Erkrankungen eine Rolle. Das Team der Arbeitsgemeinschaft van Wijk hat

entdeckt, dass lineare Ubiquitin-Ketten, die an Substraten modifiziert werden und vom LUBAC E3-Ligase-Komplex erzeugt werden, das Gleichgewicht zwischen der MLKL-Membranakkumulation und der Endo- und Exozytose von MLKL und damit die Nekroptose in menschlichen Zelllinien und primären menschlichen Pankreasorganoiden steuern. Mit Hilfe von Massive Analysis of cDNA Ends (MACE) RNA-Sequenzierung konnte nachgewiesen werden, dass LUBAC auch die MLKL- und Nekroptose-assoziierte Hochregulierung entzündlicher Zyto- und Chemokine steuert. Ohne LUBAC wird MLKL in Endosomen lokalisiert, und die Ergebnisse der Arbeiten der Arbeitsgemeinschaft van Wijk deuten auf eine LUBAC- und lineare Ubiquitin-abhängige Regulierung des MLKL-Transports, der Sortierung und des lysosomalen Abbaus hin. Interessanterweise lassen diese Resultate darauf schließen, dass die Lipid-Raft-Proteine Flotillin-1 und -2 entscheidende Akteure bei der Verknüpfung von linearer Ubiquitinierung mit MLKL-Aktivierung, Membranakkumulation und Nekroptose sind.

**Arbeitsgemeinschaft Dr. Vogler**

Die erhöhte MCL1-Abhängigkeit führt zu neuen Anwendungsmöglichkeiten von BH3-Mimetika beim Arzneimittel-resistenten Neuroblast

Das Neuroblastom ist ein aggressiver neuronaler Tumor, der meist bei Kleinkindern und Kindern unter sechs Jahren auftritt. Die gängige Therapie des Neuroblastoms beruht neben chirurgischen Eingriffen auf intensiven Chemotherapien. Ein häufig auftretendes Problem beim Neuroblastom ist dabei die Rückkehr aggressiver, therapieresistenter Tumore nach einer Chemotherapie. Verbesserte Therapien und neue Strategien für die Behandlung dieser Patienten sind daher dringend erforderlich. In diesen neuen Forschungsarbeiten des Instituts für Experimentelle Pädiatrische Hämatologie und Onkologie hat sich die Arbeitsgemeinschaft Vogler des Ziels der Resistenzüberwindung angenommen und dafür die Mechanismen des programmierten Zelltods (Apoptose) in resistenten Neuroblastomzellen im Detail erforscht. Die Auslösung der Apoptose wird u.a. von der BCL2-Proteinfamilie reguliert, und darauf basierend stellt die Hemmung von BCL2-Proteinen einen neuen Ansatz in der Krebsforschung dar, der gezielt zu einem Absterben der Krebszellen führen kann. Hervorzuheben sind sowohl die Verfügbarkeit zugelassener Medikamente zur BCL2-Hemmung als auch fortgeschrittene Zulassungsstudien für weitere Mitglieder der BCL2-Proteinfamilie (sogenannte BH3-Mimetika).

Um zu verstehen, wie sich die Funktion der BCL2 Proteine in Chemotherapie-resistenten Zellen verändert, nutzten die Wissenschaftler*innen der Arbeitsgemeinschaft Vogler in Kooperation mit Professor Cinatl (Interdisziplinäres Labor) Chemotherapie-resistente Neuroblastomzellen und konnten dabei aufzeigen, wie sich die Abhängigkeit von einzelnen Mitglieder der BCL2-Proteinfamilie in Chemotherapie-resistenten Zellen verschiebt. Resultierend erzeugt die Chemotherapie-Resistenz neue Angriffspunkte für selektive BH3-Mimetika. Die von der Arbeitsgemeinschaft Vogler in dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse sind ein wichtiger Schritt hin zu einem Einsatz Apoptose-auslösender Therapeutika wie BH3-Mimetika und unterstreichen die Bedeutung der molekularen Krebsforschung für die Weiterentwicklung der Therapiemöglichkeiten für krebskranke Kinder.





Forschungsprojekte 2023

Interdisziplinäres Labor für Pädiatrische Tumor- und Virusforschung (IDL)

FORSCHUNGSPROJEKTE 2023

Erhalt und Ausbau der RCCL für zukünftige Forschungsvorhaben

Das Interdisziplinäre Labor für pädiatrische Tumor- und Virusforschung (IDL) beschäftigt sich mit der Identifizierung und Untersuchung von (potentiellen) Therapien zur Behandlung von Krebs bei Kindern. Hierbei gibt es zwei Schwerpunkte. Zum einen befasst sich das IDL damit, warum Krebszellen gegen eingesetzte Medikamente resistent werden und entwickelt daraus Strategien zur Überwindung dieser Resistenzen. Desweiteren untersucht das IDL infektiöse Erkrankungen, die für krebskranke Kinder eine Gefahr darstellen, da sie aufgrund ihrer Erkrankung und/oder der Behandlung immungeschwächt sind. Insgesamt waren Wissenschaftler des IDL 2023 an 18 Publikationen in wissenschaftlichen Zeitschriften beteiligt.

Bei der Untersuchung der Resistenzmechanismen in Tumorzellen ist die ‚Resistant Cancer Cell Line (RCCL) Collection‘ das zentrale Werkzeug. Die RCCL Collection ist eine weltweit einzigartige Sammlung von 2.800 Chemotherapie-resistenten Tumorzelllinien. Sie wird gemeinsam vom Leiter des IDL, Herrn Prof. Dr. Jindrich Cinatl, und Herrn Prof. Dr. Martin Michaelis (tätig an im IDL und an der University of Kent, Canterbury, UK) geleitet und von zahlreichen akademischen und industriellen Kooperationspartnern genutzt. Die RCCL Collection erfreut sich eines wachsenden Interesses. So kam z.B. neben anderen Partnern Johnson & Johnson 2023 als Nutzer von Zelllinien aus der RCCL Collection hinzu.

Der Erhalt der RCCL Collection erfordert kontinuierliche Arbeit und Pflege. Darüber hinaus wird die RCCL Collection systematisch erweitert, um neue Wirkstoffklassen abzudecken. Die IDL-eigene Forschung mit der RCCL Collection resultierte 2023 in insgesamt vier Veröffentlichungen mit unterschiedlichen Kooperationspartnern, z.B. mit Wissenschaftlern vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg.

Corona Virus

Kinder, die aufgrund einer Krebserkrankung behandelt werden, sind häufig sowohl durch die Erkrankung als auch die Therapie immungeschwächt und damit besonders gefährdet durch virale Infektionen. In diesem Forschungsbereich standen 2023 (wie auch bereits 2022) die durch das Coronavirus SARS-CoV-2 verursachte COVID-19-Pandemie und die früher als Affenpockenviren bezeichneten Mpox-Viren (Monkey-Pox-Viren) im Mittelpunkt.

Forschung des IDL hatte bereits in der Vergangenheit Hinweise darauf geliefert, dass die SARS-CoV-2 Omikron-Variante wesentlich empfindlicher als die vorher dominierende Delta-Variante gegenüber einem angeborenen Immunmechanismus, der sogenannten Interferonantwort, ist. Diese erhöhte Interferon-Empfindlichkeit trägt vermutlich zu der verringerten Aggressivität der Omikron-Viren bei. Diese Ergebnisse wurden nun auch in einem Zellkulturmodellsystem, das die menschliche Lungenoberfläche nachbildet, bestätigt. Außerdem etablierten Wissenschaftler des IDLs ein neues Zellkulturmodellsystem zur verbesserten Suche nach Wirkstoffen gegen SARS-CoV-2.

Mpox-Viren

Mpox-Viren, die normalerweise nur in Afrika heimisch sind, haben seit 2022 den ersten weltweiten Ausbruch verursacht. Aufbauend auf eigener vorhergehender Forschung, die gezeigt hatte, dass die weltweit zirkulierenden Viren weiter gegen alle drei aktuell relevanten antiviralen Wirkstoffe (Tecovirimat, Brincidofovir, Cidofovir) empfindlich sind, hat ein Team mit Wissenschaftlern aus dem IDL nun einen weiteren Wirkstoffkandidaten entdeckt. Hierbei handelt es sich mit Nitroxolin um einen bereits bekannten Arzneistoff, der sofort am Menschen erprobt werden könnte. Dies ist von potentieller Bedeutung, da die Vorräte an den bestehenden Wirkstoffen stark begrenzt sind und deren Verwendung zur Bildung von Therapieresistenzen führen kann.

Darüber hinaus kümmert sich das IDL mit zurzeit drei Doktorandinnen um die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses. Eine naturwissenschaftliche Doktorarbeit und eine naturwissenschaftliche Bachelorarbeit wurden 2023 im IDL erfolgreich abgeschlossen. Darüber hinaus wurden im IDL eine Schülerin und eine Studentin im Rahmen von Praktika betreut.

Publikationen
der ForschungsprojekteInterdisziplinäre Labor
für pädiatrische Tumor- und Virusforschung (IDL)

Ausgewählte wissenschaftliche Publikationen:

- 1) Jacob M, Wiedemann S, Brücher D, Pieper NM, Birkhold M, Särchen V, Jeroch J, Demes MC, Gretser S, Braun Y, Gradhand E, Rothweiler F, Michaelis M, Cinatl J Jr, Vogler M. Increased MCL1 dependency leads to new applications of BH3-mimetics in drug-resistant neuroblastoma. Br J Cancer. 2023 Nov;129(10):1667-1678. doi: 10.1038/s41416-023-02430-8. Link: <https://www.nature.com/articles/s41416-023-02430-8>
- 2) Bojkova D, Bechtel M, Rothenburger T, Kandler JD, Hayes L, Olmer R, Martin U, Jonigk D, Ciesek S, Wass MN, Michaelis M, Cinatl J Jr. Omicron-induced interferon signaling prevents influenza A H1N1 and H5N1 virus infection. J Med Virol. 2023 Mar;95(3):e28686. doi: 10.1002/jmv.28686. Link: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.28686>
- 3) Bojkova D, Zöller N, Tietgen M, Steinhörst K, Bechtel M, Rothenburger T, Kandler JD, Schneider J, Corman VM, Ciesek S, Rabenau HF, Wass MN, Kippenberger S, Götting S, Michaelis M, Cinatl J Jr. Repurposing of the antibiotic nitroxoline for the treatment of mpox. J Med Virol. 2023 Mar;95(3):e28652. doi: 10.1002/jmv.28652. Link: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.28652>
- 4) Bojkova D, Reus P, Panosch L, Bechtel M, Rothenburger T, Kandler JD, Pfeiffer A, Wagner JUG, Shumliakivska M, Dimmeler S, Olmer R, Martin U, Vondran FWR, Toptan T, Rothweiler F, Zehner R, Rabenau HF, Osman KL, Pullan ST, Carroll MW, Stack R, Ciesek S, Wass MN, Michaelis M, Cinatl J Jr. Identification of novel antiviral drug candidates using an optimized SARS-CoV-2 phenotypic screening platform. iScience. 2023 Feb 17;26(2):105944. doi: 10.1016/j.isci.2023.105944. Link: [https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042\(23\)00021-4](https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042(23)00021-4)

EPHO – Arbeitsgemeinschaft Heckl
Identifizierung potenzieller Behandlungsziele
im nicht-kodierenden Teil des Leukämiegenoms

Die Ergebnisse wurden in folgender Publikation veröffentlicht:
Ng M, Verboon L, Issa H, Bhayadia R, Vermunt MW, Winkler R, Schuler L, Alejo O, Schuschel K, Regenyi E, Borchert D, Heuser M, Reinhardt D, Yaspo ML, Heckl D*, Klusmann JH*. Myeloid leukemia vulnerabilities embedded in long noncoding RNA locus MYNRL15. iScience; 26:107844, 2023. (*equally contributing)

EPHO – Arbeitsgemeinschaft Heckl
Präklinische Testung der miRNA-193b als Therapeutikum
für die akute myeloische Leukämie

Die Ergebnisse wurden in folgender Publikation veröffentlicht:
Issa H, Bhayadia R, Winkler R, Swart LE, Heckl D*, Klusmann JH*. Pre-clinical testing of miRNA-193b-3p mimic in acute myeloid leukemias. Leukemia;37:1583-1587, 2023. (*equally contributing) (IF: 11.4)

EPHO – Arbeitsgemeinschaft van Wijk
Neue Rolle der Ubiquitinierung bei der Zelltod-Resistenz
von Tumorzellen und bei Differenzierungswegen

Die Ergebnisse wurden in folgender Publikation veröffentlicht:
N. Weinelt, K. N. Wächtershäuser, S. Smith, G. Andrieux, T. Das, B. Jeiler, J. Roedig, L. Feist, B. Rotter, M. Boerries, F. Pampaloni, S. J. L. van Wijk (2023) Species-specific LUBAC-mediated M1 ubiquitination regulates necroptosis by segregating the cellular distribution and fate of activated MLKL. Cell Death Dis. 15(1):77.
Des Weiteren hat die Arbeitsgemeinschaft van Wijk 2023 folgende Arbeiten publiziert:
L. Reisbeck, B. Linder, G. Tascher, S. Bozkurt, K. Weber, C. Herold-Mende, S. J. L. van Wijk, R. Marschalek, L. Schaefer, C. Münch, D. Kögel (2023) The iron chelator and OXPHOS inhibitor VLX600 induces mitophagy and an autophagy-dependent type of cell death in glioblastoma cells, AJP: Cell Physiology, 325(6):C1451-C1469.
R. Karlowitz, S. J. L. van Wijk (2023) Surviving death: emerging concepts of RIPK3 and MLKL ubiquitination in the regulation of necroptosis, FEBS J, Jan;290(1):37-54.

EPHO – Arbeitsgemeinschaft Vogler
Die erhöhte MCL1-Abhängigkeit führt zu neuen
Anwendungsmöglichkeiten von BH3-Mimetika beim
Arzneimittel-resistenten Neuroblastom

Die Ergebnisse wurden in folgender Publikation veröffentlicht:
Jacob M, Wiedemann S, Brücher D, Pieper NM, Birkhold M, Särchen V, Jeroch J, Demes MC, Gretser S, Braun Y, Gradhand E, Rothweiler F, Michaelis M, Cinatl J Jr, Vogler M. Increased MCL1 dependency leads to new applications of BH3-mimetics in drug-resistant neuroblastoma. Br J Cancer. 2023. 129(10):1667.
Des Weiteren hat die Arbeitsgemeinschaft Vogler 2023 folgende Studie publiziert:
Särchen V, Reindl LM, Wiedemann S, Shanmugalingam S, Bukur T, Becker J, Suchan M, Ullrich E, Vogler M. Characterization of BV6-Induced Sensitization to the NK Cell Killing of Pediatric Rhabdomyosarcoma Spheroids. Cells. 2023.12(6):906.

Impressum

Frankfurter Stiftung für krebsranke Kinder (FSfKK)
Konturstraße 3a
60528 Frankfurt
Tel. 069 678 665-0
info@kinderkrebsstiftung-frankfurt.de
www.kinderkrebsstiftung-frankfurt.de

Texte und Bilder: FSfKK
Gestaltung: Kerstin Schilling
Druck: Viaprinto
© 2024 FSfKK

Dr. Petra Joh-Forschungshaus

Durch die großzügige Erbschaft der mit nur 32 Jahren an Krebs verstorbenen Frau Dr. Petra Joh wurde die Frankfurter Stiftung für krebsranke Kinder 1999 in die Lage versetzt, ein Forschungshaus zu errichten. Zu Ehren der Erblasserin wurde das Forschungshaus nach ihr benannt.



„WENN ICH GROSS BIN,
MÖCHTE ICH
GESUND SEIN!“



**FRANKFURTER
STIFTUNG FÜR
KREBSKRANKE
KINDER**

Komturstraße 3a
60528 Frankfurt

Tel. 069 678 665-0
Fax 069 678 665-94

info@kinderkrebsstiftung-frankfurt.de
www.kinderkrebsstiftung-frankfurt.de

Spendenkonto:
Frankfurter Sparkasse 1822
IBAN: DE43 5005 0201 1245 6354 40
SWIFT-BIC: HELADEF1822

Registriert als Stiftung bürgerlichen Rechts
beim Regierungspräsidium Darmstadt

mit freundlicher Unterstützung

brother
at your side

