



STIFTUNG FÜR KREBSKRANKE KINDER

10 JAHRE CURA PLACIDA



Dr. med. Tatiana Prinzessin von Bayern

Liebe Freunde und Förderer der Stiftung Cura Placida,

seit 2020 habe ich auf Bitte von Dr. Yvonne Prinzessin von Croÿ, Vorstand der Cura Placida Stiftung für krebskranke Kinder und von Professor Stefan Burdach die Schirmherrschaft der Cura Placida Stiftung übernommen. Warum Cura Placida und wie kam es dazu?

2009 veröffentlichte die Arbeitsgruppe von Professor Stefan Burdach in den PROCEEDINGS DER NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES DER UNITED STATES OF AMERICA die Arbeit „EZH2 is a mediator of EWS/FLI1 driven tumor growth and metastasis blocking endothelial and neuro-ectodermal differentiation“. Diese Arbeit war bahnbrechend: Sie zeigte dass ewige Jugend das Risiko einer bösartigen Entartung mit sich bringt: Forever Young is no free lunch.

Für diese bedeutende Arbeit erhielt er den Kind Philipp Preis der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. Sein Preisgeld verwandte er darauf, Cura Placida als gemeinnützige Stiftung ins Leben zu rufen. Hauptziel der Stiftung ist die Förderung der Entwicklung gezielter individualisierten Heilverfahren (Curative Targeted Therapies) bei krebskranken Kindern, insbesondere im Hinblick auf schonende Behandlungsverfahren und die Vermeidung von unerwünschten Langzeitwirkungen der herkömmlichen Behandlung.

Durch die konventionellen Krebstherapieformen leiden die Überlebenden häufig an Verstümmelung, Strahlenschäden und Langzeitfolgen der Zytostatika:

Der verletzte Organismus der Kinder ist besonders von den erbgutverändernden Wirkungen der ungezielten toxischen Therapien betroffen. Zweitumore und verkürzte Lebenserwartung in Folge erhöhter Sterblichkeit durch nicht-bösartige Erkrankungen sind der Preis der Heilung von Krebs. Moderne Hochdurchsatztechnologien an den beiden Münchner Universitäten, und anderen erstklassigen Forschungseinrichtungen versprechen heute allerdings die Entwicklung gezielter Therapien der Tumorzellen unter Aussparung der gesunden Zellen des wachsenden Organismus.

Nur durch Forschung können neue und gezielte Behandlungen entwickelt werden. Krebserkrankungen bei Kindern sind selten und betroffene Kinder gehören zu den Schwächsten der Gesellschaft. In der öffentlichen Forschungsförderung zählen vor allem Wählerstimmen. Auch die Pharmaindustrie hat aus nachvollziehbaren Gründen angesichts begrenzter Profitabilität nur geringeres Interesse, in die Entwicklung neuer Therapien zu investieren. Deshalb braucht Forschung für Kinder private charity.

Die Stiftung fördert nationale und internationale Forschungsprojekte. Im Gegensatz zu vielen anderen Initiativen geht es hier nicht primär um medizinische Hilfe im Einzelfall, sondern darum, Mechanismen von Krebserkrankungen bei Kindern zu erforschen und gezielte und damit weniger giftige Therapien zu ermöglichen.

Dr. med. Tatiana Prinzessin von Bayern

SCHIRMHERRIN



Stefan Denk, Partner der ALR
und Vorstand des Vereins zur
Förderung der Stiftung Cura Placida
für krebskranke Kinder e.V.



GEMEINSAM FÜR DIE FORSCHUNG.

Seit 2007 unterstützen wir die von Prof. Dr. Stefan Burdach initiierten
und von der Stiftung Cura Placida geförderten Forschungsaktivitäten
zur Behandlung von Krebserkrankungen bei Kindern.

Das sind wir: Rund 120 engagierte und motivierte Wirtschaftsprüfer/innen, Steuerberater/innen und Mitarbeiter/innen. Von unserem Stammhaus in München und unserer Zweigstelle in Leipzig aus beraten und prüfen wir renommierte mittelständische Unternehmen aus ganz Deutschland.

Unsere Mandanten betreuen wir individuell. Was unsere Mandanten an uns als partnergeführte Wirtschaftsprüfungsgesellschaft und Steuerberatung besonders schätzen? Wir orientieren uns an den Bedürfnissen unserer Mandanten. Wir sind keine anonyme Organisation – bei uns erhält jeder Mandant eine zentrale Ansprechperson. Diese persönliche, langfristige Betreuung und unsere genaue Kenntnis des Unternehmensumfelds ermöglichen maßgeschneiderte Lösungen und Empfehlungen. Das überzeugt. Deshalb wachsen wir stetig.

Seit nun fünfzehn Jahren liegt uns aber auch die Förderung der Forschung im Kampf gegen Krebserkrankungen bei Kindern persönlich sehr am Herzen. Wir besuchen selbst in regelmäßigen Abständen die Krebsstation an der Kinderklinik und sprechen mit den kleinen Patienten, die trotz der oft immer noch anzuwendenden und für die Kinder extrem belastenden konventionellen Behandlungsmethoden ihren Lebensmut, ihre Lebensfreude und ihren Optimismus behalten.

Die Kraft dieser kindlichen Mentalität und ihre Hoffnung, ja ihren Optimismus zu spüren, ist jedes Mal von Neuem ein prägendes Erlebnis. Jeder verlorene Kampf gegen die Erkrankung bei Kindern ist einer zu viel. Daher unterstützen wir die Stiftung Cura Placida seit ihrer Gründung u.a. durch regelmäßige Spenden, die wir aus der Durchführung von Charity-Events (Golfturniere) generieren.



Entdecken Sie, welche Karriere-
möglichkeiten Sie bei der ALR haben!

Besuchen Sie uns unter
www.alr-treuhand.de

ALR Treuhand GmbH
Wirtschaftsprüfungsgesellschaft
Theresienhöhe 28
80339 München
Telefon: +49 89 452324 - 0



Prof. Dr. med. Stefan Burdach

Zehn Jahre Förderung der Erforschung gezielter Therapien gegen Krebs bei Kindern: Eine Erfolgsbilanz.

Behandlungsverfahren zu erforschen, die den verletzlichen Organismus des noch wachsenden Kindes schonen und seinen Krebs gezielt ausschalten - das ist das Förderziel der Stiftung. Dafür haben Sie, liebe Freunde und Förderer der Stiftung Cura Placida, im letzten Jahrzehnt ein großartiges Engagement gezeigt.

Hier stellen wir Ihnen fünf medizinisch-biowissenschaftliche Vorhaben und unser Schachprojekt vor. Die dabei gewonnenen Erkenntnisse und Fortschritte sind herausragende Beispiele für die erfolgreiche Projektförderung durch die Stiftung.

Alexandra Sipol (München) hat erforscht, wie sich Leukämiezellen gegen den Stoffwechselstress des hemmungslosen Wachstums schützen. Die Entdeckung dieses anti-burn out Mechanismus liefert neue Ansätze für gezielte Eingriffe in den Stoffwechsel der Leukämiezellen und umgeht die unerwünschten Wirkungen ungezielter Erbgutveränderungen vieler bisheriger Leukämietherapeutika.

Uwe Thiel (München) und Poul Sorensen (Vancouver, Canada) haben Immunzellen genetisch ertüchtigt, gezielt die Streuung von Krebszellen (Metastasierung) bei Kindern mit Krebserkrankungen zu verhüten. Dies ist von unschätzbarem Wert für die Heilungsaussichten, da Krebskranke, insbesondere Kinder in der Regel nicht an der Geschwulst selbst, sondern an den Metastasen sterben.

Hendrik Gaßmann (München) und Valentina Evdokimova (Toronto, Canada) haben aufgedeckt, wie der

Tumor seine unmittelbare Umgebung, das Immunsystem sowie auch entfernte Stellen im Körper in seinem Sinne beeinflusst, um sich zu verbreiten (metastasieren). Sie haben gezeigt, dass der Tumor in seinem Genom Genschnipsel von Retroviren aktiviert, um den Boden für die Saat der Metastasierung zu düngen. Diese Schnipsel haben sich in der Evolution über Millionen Jahre in unserem Genom angesammelt und sind normalerweise stumm, werden aber bei besonderen Wachstumsanforderungen aktiviert, z.B. bei Schwangerschaft oder Krebs.

Sebastian Schober (München) hat mit Per Sonne Holm (Innsbruck) die Immuntherapie für Krebs bei Kindern (s. Projekt Thiel/Sorensen) durch onkolytische Viren optimiert. Onkolytische Viren vermehren sich gezielt in Krebszellen. Die Forscher haben ein Virus entwickelt, das die Krebszelle auflöst, sobald sie zu metastasieren beginnt.

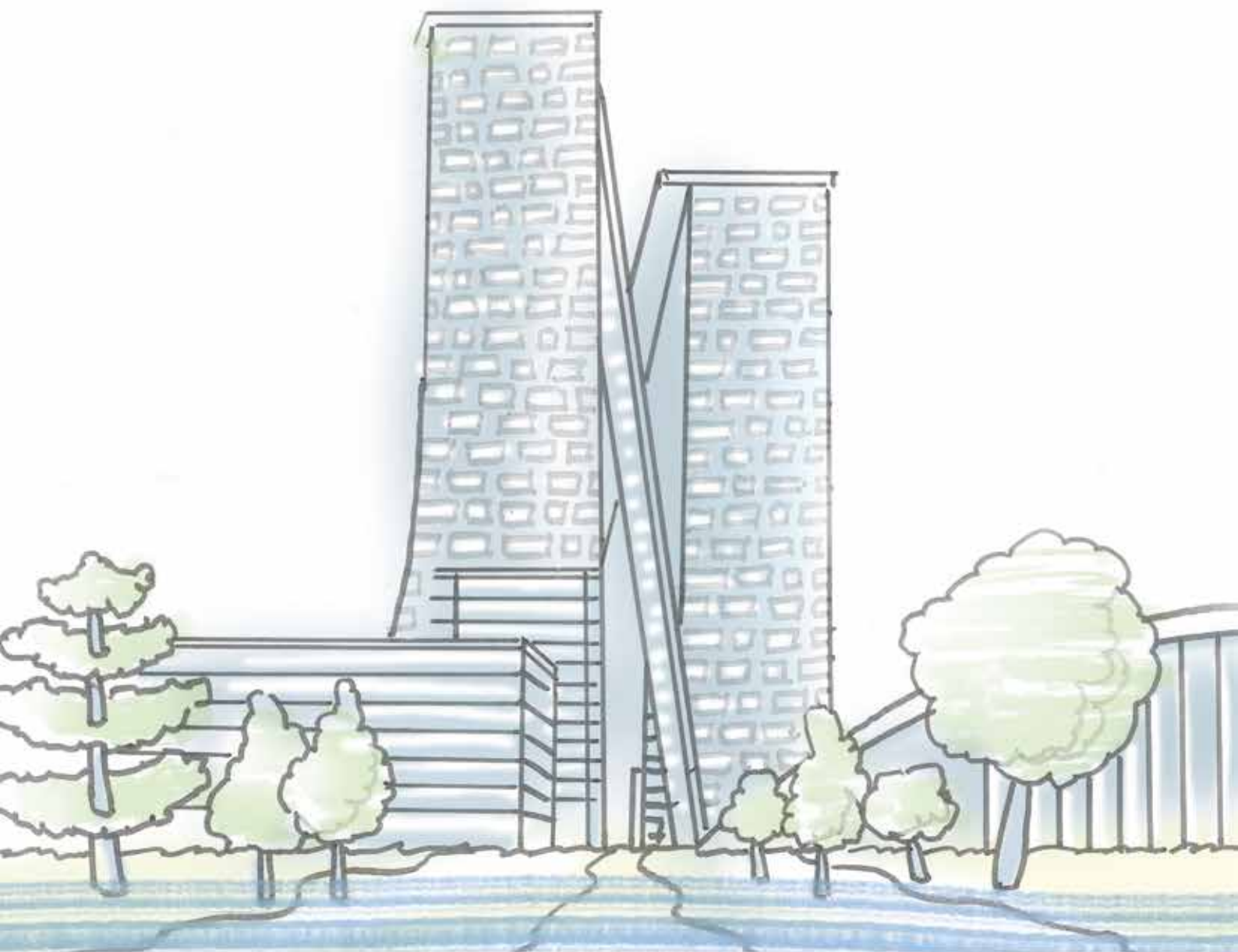
Michaela Nathrath (Kassel/München) hat beim häufigsten Knochenkrebs des Kindesalters die Besonderheit der genetischen Instabilität entschlüsselt. Diese Instabilität führt zu sehr unterschiedlichen Veränderungen, weshalb ein „one size fits all“ Therapie nicht vielversprechend ist.

All diese Fortschritte für krebskranke Kinder wären nicht möglich gewesen ohne Ihre Hilfe. Mit diesem Prospekt möchten wir Sie darüber informieren, was mit Ihrem Beitrag erreicht wurde. Für Ihre großartige Unterstützung danken wir Ihnen von Herzen.

Prof. Dr. med. Stefan Burdach

STIFTUNGSRAT

München neu denken.
z. B. Das PaketPost-Areal



ARCHITEKTUR | BAURECHTSENTWICKLUNG
PROJEKTENTWICKLUNG | REALISIERUNG VON BAUVORHABEN

VISIONEN BRAUCHEN MACHER.

Ob komplexe städtebauliche Großkonzepte oder kleine, exklusive Ensembles: In vertrauensvoller Zusammenarbeit entwickeln unsere vielfältig spezialisierten Teams nachhaltige Immobilienprojekte, die in München und in aller Welt Teile attraktiver und nachhaltiger Stadtbilder werden.



Dr. med. Gerhard A. Brandl



Dr. phil. Yvonne Prinzessin von Croÿ

Grußwort des Vorstandes

Die Stiftung Cura Placida hat in den mehr als zehn Jahren seit ihrer Gründung mit der von ihr unterstützten Forschung zu einer kontinuierlichen Therapieverbesserung für krebserkrankte Kinder sehr viel erreicht. Wissenschaft braucht oft einen langen Atem, gerade wenn sie fundierte und zukunftsweisende Ergebnisse zum Ziel haben will. Aber auch wenn aus diesem Grund die in der medizinischen Forschung erzielten Zwischenschritte manchmal zunächst auch sehr klein erscheinen, haben die Endresultate im Rahmen der vielen hochkarätigen wissenschaftlichen Veröffentlichungen der letzten Jahre immer wieder bewiesen, welche substantiellen Fortschritte nicht zuletzt durch die von Cura Placida geförderten Projekten erreicht werden konnten.

Doch nicht nur in der Forschung selbst, sondern auch innerhalb der Stiftung fühlen wir uns dieser Philosophie der kleinen, aber dafür konsequent in die Zukunft weisenden Schritte verbunden. Rein ehrenamtlich geführt, arbeitet Cura Placida mit den Erfolgskomponenten von Kontinuität und persönlichem Einsatz in Führung und Team, anstelle von mit großem finanziellem Aufwand organisierter „Manpower“.

Wir als Vorstand verantworten hierbei das Fundraising von Cura Placida. Die Stiftung erfüllt ihren Stiftungszweck primär mit Hilfe der Zuwendungen von Ihnen, unseren Spendern. Viele unserer Unterstützer und Förderer sind Cura Placida bereits über eine längere Wegstrecke verbunden und haben die Stiftung kontinuierlich unterstützt, neue zukunftsweisende Weichen innerhalb der kindlichen Krebstherapie zu stellen. „Private charity“, also die finanzielle Unterstützung durch private Spender, wird auch für uns von immer größerer Bedeutung, da öffentlich verfügbare Mittel

ebenso wie die gelegentlichen Zuwendungen durch die Industrie nicht zuletzt durch die gegenwärtige Pandemie einer immer stärkeren Einschränkung unterliegen.

Umso mehr empfinden wir es als besonders wichtigen Teil unserer Aufgaben – gestützt durch die Expertisen von vielen medizinischen Spezialisten und ergänzt durch eigene Recherchen in unserem Netzwerk – über die Mittelverwendung und die Auswahl der zu fördernden Projekte in höchst verantwortungsvoller und zielorientierter Weise zu entscheiden. Zusätzlich verbunden mit dieser Sorgfaltspflicht berichten wir zudem regelmäßig den staatlichen Aufsichtsbehörden und stellen auf diese Weise auch die Umsetzung der rechtlichen Auflagen sicher.

Im Sinne der auf ehrenamtlichem Engagement beruhenden Stiftungs-Philosophie können wir Ihnen aus diesem Grund garantieren, dass Ihre Spenden nahezu vollständig der Forschungsförderung zugutekommen.

Zuletzt möchten wir uns bei Ihnen, unseren Förderern, Spendern und Unterstützern, sehr herzlich in Namen aller Mitarbeiter der Stiftung und aller Geförderten für Ihre großzügigen Unterstützungen bedanken und würden uns sehr freuen, wenn Sie der Stiftung auch in Zukunft verbunden bleiben würden.

Gleichzeitig möchten wir an dieser Stelle neue Unterstützer und Spender einladen, mit uns zusammen an der weiteren Verbesserung der Krebstherapien für erkrankte Kindern zu arbeiten – denn Kinder sind nicht nur persönlich geliebte Familienmitglieder und ein zwar wichtiger, aber oft noch stummer Teil unserer Gesellschaft, sondern auch unserer aller Zukunft!

Dr. med. Gerhard A. Brandl

VORSITZENDER DES VORSTANDS

Dr. phil. Yvonne Prinzessin von Croÿ

VORSTAND



Barbara Bommer
STIFTUNG
zugunsten benachteiligter Kinder



GEMEINSAM FÜR KINDER



Verantwortung zu übernehmen – das ist uns seit jeher eine Herzensangelegenheit.

»Bei uns zählt der Mensch« ist die Maxime, nach der wir handeln. Als stiftungsgeführtes Unternehmen setzt sich TM Ausbau schon lange für benachteiligte Kinder und Jugendliche ein. Dabei ist unser wirtschaftlicher Erfolg die Grundlage für unser soziales Engagement. So können wir gemeinsam als Team etwas zurückgeben und als Architekten unserer Gesellschaft wirken.

Aktuell fördern wir über unsere Barbara Bommer Stiftung Inklusionsprojekte und arbeiten eng mit der Cura Placida Stiftung zusammen. Die Entwicklung von schonenden und gezielten Heilverfahren für krebskranke Kinder unterstützen wir gerne.

KOMPLETTBAU INNENAUSBAU LADENBAU MIETERAUSBAU SF-BAU PLANUNG / BIM

TM Ausbau GmbH info@tm-ausbau.eu www.tm-ausbau.eu



BERICHTE





Alexandra Sipol, MD, PhD
München

Gezielte Leukämie-Therapie

Die Behandlung von Leukämie im Kindesalter ist ein gutes Beispiel für wissenschaftliche Erfolge in der Krebstherapie. Leukämie ist keine tödliche Krankheit mehr, da intensive chemotherapeutische Therapien eingeführt wurden. Trotz der hohen Wirksamkeit der Chemotherapie bereiten jedoch die Toxizität der Behandlung und die Langzeitwirkungen große Probleme. Eine entscheidende medizinische Notwendigkeit besteht zudem darin, den Mechanismus aufzuspüren, der Leukämiezellen resistent macht. Leukämiezellen sind wie viele andere Krebszellen durch einen erhöhten Stoffwechsel gekennzeichnet. Gleichzeitig haben Tumorzellen eine erstaunliche Fähigkeit, dem Stress standzuhalten, der mit einer hohen Stoffwechselaktivität einhergeht und den giftigen Wirkungen der anfallenden Stoffwechselprodukte zu entgehen. In diesem Zusammenhang beobachteten wir, dass bei der häufigsten Leukämie des Kindesalters das MondoA-Protein stark erhöht ist. Wir haben herausgefunden, dass dies ein Sensor ist, der Leukämiezellen resistent gegen die toxischen Wirkungen von Onkogenen macht.

Durch das Blockieren der Wirkung von MondoA mit einer chemischen Verbindung oder durch genetische Eingriffe zeigen wir, dass Leukämie dadurch leichter zu bekämpfen ist.

Unsere Ergebnisse können dazu beitragen, dass zukünftige Krebstherapien wirkungsvoller und gleichzeitig nebenwirkungsärmer werden.

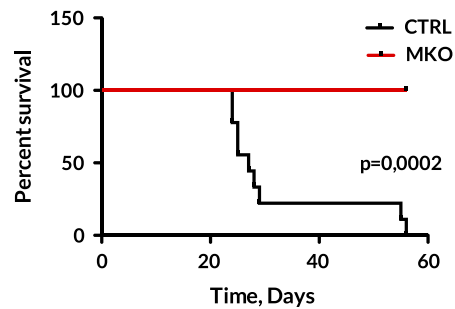
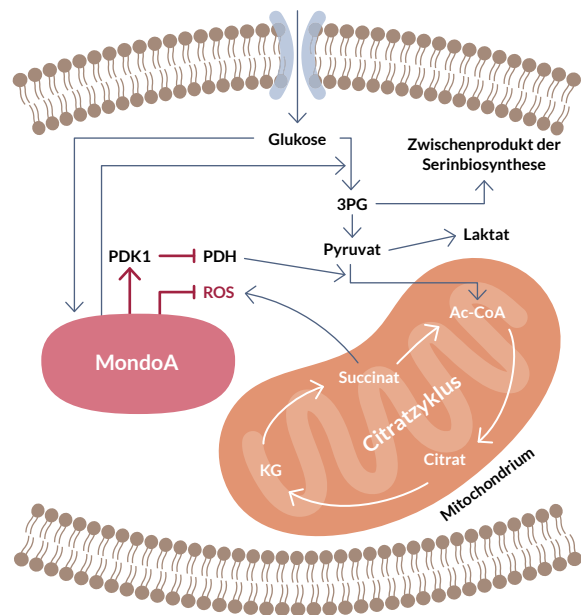


Abbildung 1: Genetische Inaktivierung von MondoA (MKO, rote Kurve) bewirkt 100% Überleben der Leukämie (Y-Achse: Percent survival = Prozent Überleben; X-Achse: Time, Days = Zeit in Tagen). *** Irrtumswahrscheinlichkeit < 1%.



Graphische Zusammenfassung: MondoA blockiert die Aufnahme von Pyruvat (Endprodukt des Glucosestoffwechsels) in die Mitochondrien (Kraftwerke der Zellen) und begünstigt außerdem die Biosynthese von Zellbausteinen, wie z.B. der Aminosäure Serin (rechts oben) aus dem Zwischenprodukt des Glucosestoffwechsels 3-Phosphoglycerat (3PG). Durch das Abbremsen des Zitronensäurezyklus (Citratzyklus) und des Energiestoffwechsels wird die Erzeugung toxischer Mengen an Sauerstoffradikalen (ROS) begrenzt; außerdem hemmt MondoA die ROS-Produktion direkt. Durch unkontrolliertes Wachstum entsteht in Abwesenheit von MondoA toxischer Stress für die Leukämiezelle, insbesondere durch die Anhäufung von Sauerstoffradikalen. MondoA lindert diese Reaktion indem es Sauerstoffradikale verringert.

Veröffentlichungen Cura Placida geförderter Forschungsvorhaben unter Beteiligung von Alexandra Sipol, MD, PhD:

Sipol A, Hameister E, Xue B, Hofstetter J, Barenboim M, Öllinger R, Jain G, Prexler C, Rubio RA, Baldauf MC, Franchina DG, Petry A, Schmäh J, Thiel U, Gorlach A, Cario G, Brenner D, Richter G, Grünewald TGP, Rad R, Wolf E, Ruland J, Sorensen PH, Burdach SEG. MondoA Drives B-ALL Malignancy through Enhanced Adaptation to Metabolic Stress. *Blood*. 2021 Apr 28;blood.2020007932. doi: 10.1182/blood.2020007932. Epub ahead of print. PMID: 33908607.

Schulte V, Sipol A, Burdach S, Rieger-Fackeldey E. The Truncated Splice Variant of the Granulocyte-Macrophage-Colony-Stimulating Factor Receptor β -Chain in Peripheral Blood Serves as Severity Biomarker of Respiratory Failure in Newborns. *Neonatology*. 2021;118(2):187-193. doi: 10.1159/000513356. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33784678.

Weidenbusch B, Richter GHS, Kesper MS, Guggemoos M, Gall K, Prexler C, Kazantsev I, Sipol A, Lindner L, Nathrath M, Witt O, Specht K, Beiting F, Knebel C, Hosie S, von Eisenhardt-Rothe R, Weichert W, Luettichau IT, Burdach S. Transcriptome based individualized therapy of refractory pediatric sarcomas: feasibility, tolerability and efficacy. *Oncotarget*. 2018 Apr 17;9(29):20747-20760. doi: 10.18632/oncotarget.25087. PMID: 29755686; PMCID: PMC5945512.



PD Dr. med. Uwe Thiel
München



Prof. Dr. Poul Sorensen
Vancouver, Canada

Immuntherapie bei Kindern mit metastasierten Krebserkrankungen

Das Ewing Sarkom (ES) ist ein bösartiger Knochentumor von Kindern und Jugendlichen. Für ES Patienten mit Knochenmarksmetastasen gibt es derzeit keine kurative Therapie. Aufgrund der fatalen Überlebensrate von Kindern mit fortgeschrittenem ES unter den bisher angewandten Therapien ist es notwendig, neue spezifische Therapiestrategien zu entwickeln. Die Übertragung von speziellen Immunzellen, den sogenannten CD8⁺ Spender-T-Zellen gegen spezifische Zielstrukturen welche essentiell für das Überleben des Tumors sind, stellt einen vielversprechenden immuntherapeutischen Ansatz dar. Wir konnten im Blut gesunder Spender genau diese Immunzellen isolieren und expandieren sowie spezifische Antitumorantworten im Reagenzglas und im Tierversuch auslösen. Wir haben dazu einen ES spezifischen T-Zellrezeptor

(TCR) identifiziert und haben ihn mittels Gentransfer erfolgreich in Immunzellen eingesetzt, so dass diese tumor-spezifisch wurden. Diese T-Zellen konnten in großen Mengen hergestellt werden und waren ebenfalls in der Lage, spezifisch ES Zelllinien zu bekämpfen. Des Weiteren zeigten diese T-Zellen im Rahmen individueller Heilversuche im klinischen Einsatz eine sehr gute Verträglichkeit und lösten in mindestens einem von drei behandelten ES Patienten eine partielle Tumor-Regression aus. Dieser Ansatz lässt sich auf andere Tumorerkrankungen übertragen. Ziel unserer Forschungsgruppe ist die Identifizierung und der Einsatz neuer (immun-) therapeutischer Ansätze zur kurativen Behandlung von Kindern mit metastasierten Krebserkrankungen mit bisher schlechter Prognose.

Veröffentlichungen Cura Placida geförderter Forschungsvorhaben unter Beteiligung von PD Dr. med. Uwe Thiel und Prof. Dr. Poul Sorensen:

Thiel U, Schober SJ, Ranft A, Gassmann H, Jabar S, Gall K, von Lüttichau I, Wawer A, Koscielniak E, Diaz MA, Ussowicz M, Kazantsev I, Afanasyev B, Merker M, Klingebiel T, Prete A, Gruhn B, Bader P, Jürgens H, Dirksen U, Handgretinger R, Burdach S, Lang P. No difference in survival after HLA mismatched versus HLA matched allogeneic stem cell transplantation in Ewing sarcoma patients with advanced disease. *Bone Marrow Transplant.* 2021 Jul;56(7):1550-1557. doi: 10.1038/s41409-020-01200-x. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33514918; PMCID: PMC8263340.

Thiel U, Schober SJ, Einspieler I, Kirschner A, Thiede M, Schirmer D, Gall K, Blaeschke F, Schmidt O, Jabar S, Ranft A, Alba Rubio R, Dirksen U, Grunewald TGP, Sorensen PH, Richter GHS, von Lüttichau IT, Busch DH, Burdach SEG. Ewing sarcoma partial regression without GvHD by chondromodulin-I/HLA-A*02:01-specific allorestricted T cell receptor transgenic T cells. *Oncoimmunology.* 2017 Apr 12;6(5):e1312239. doi: 10.1080/2162402X.2017.1312239. PMID: 28638739; PMCID: PMC5467994.

Kirschner A, Thiede M, Grunewald TG, Alba Rubio R, Richter GH, Kirchner T, Busch DH, Burdach S, Thiel U. Pappalysin-1 T cell receptor transgenic allo-restricted T cells kill Ewing sarcoma in vitro and in vivo. *Oncoimmunology.* 2017 Jan 17;6(2):e1273301. doi: 10.1080/2162402X.2016.1273301. PMID: 28344885; PMCID: PMC5353903.

Thiel U, Pirson S, Müller-Spahn C, Conrad H, Busch DH, Bernhard H, Burdach S, Richter GH. Specific recognition and inhibition of Ewing tumour growth by antigen-specific allo-restricted cytotoxic T cells. *Br J Cancer.* 2011 Mar 15;104(6):948-56. doi: 10.1038/bjc.2011.54. Erratum in: *Br J Cancer.* 2011 Aug 9;105(4):596. PMID: 21407224; PMCID: PMC3065285.



Dr. med. Hendrik Gaßmann
PhD-Kandidat
München



Valentina Evdokimova, PhD
Toronto, Canada

Tumormicroenvironment - Der Einfluss des Tumors auf seine zelluläre Umgebung, das Immunsystem und den Körper

Erfolgreiche, neue immuntherapeutische Ansätze zur kurativen Behandlung von Kindern mit metastasierten Krebserkrankungen, erfordern das Verständnis, wie der Tumor seine unmittelbare Umgebung, das Immunsystem sowie entfernte Stellen im Körper in seinem Sinne beeinflusst und sich gegen eine Therapie zur Wehr setzt.

Die Freisetzung von Botenstoffen (Zytokine) sowie kleinster Nanopartikel, sogenannter Exosomen, durch den Tumor stellen fundamentale Mechanismen zur Manipulation des Immunsystems des Patienten dar. Diese Exosomen werden vergleichbar dem Bild des Trojanischen Pferdes an entsprechende Zielzellen des Immunsystems abgegeben, um die gesunde Wirtszelle im Sinne des Tumors zu verändern. In internationaler Zusammenarbeit mit dem Ontario Institute for Can-

cer Research in Toronto ist es uns kürzlich gelungen diese Exosomen bei Ewing Sarkom Patienten anhand eines tumorspezifischen Markers nachzuweisen. Weiterführende Untersuchungen dieser Exosomen werden zeigen, ob Exosomen als mögliche Früherkennungs- und Verlaufsmarker beim Ewing Sarkom etabliert werden können.

Zusätzlich konnten wir zeigen, dass durch Aufnahme der Exosomen die sonst dem Immunsystem dienlichen, sogenannten Fresszellen fehlgeleitet werden, eine Reihe von Botenstoffen auszuschütten, die das Tumorwachstum unterstützen und möglicherweise andere Immunzellen abschalten (s. Abbildungen 1 und 2). Messungen dieser Botenstoffe in Patienten mit Ewing Sarkom werden wichtige Aufschlüsse über das Verhalten des Tumors geben.

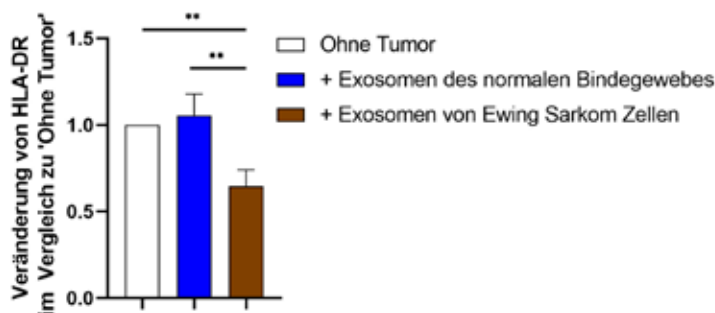


Abbildung 1: Exosomen des Ewing Sarkoms regulieren das aktivierende HLA-DR Molekül auf Fresszellen herunter.

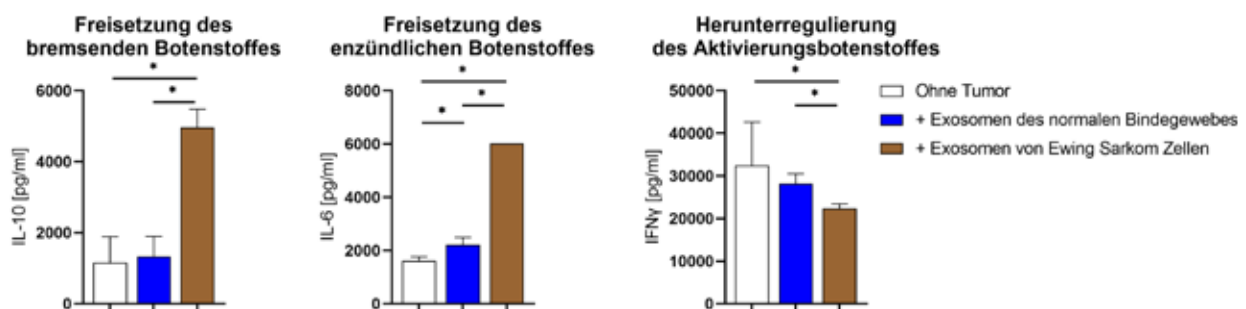
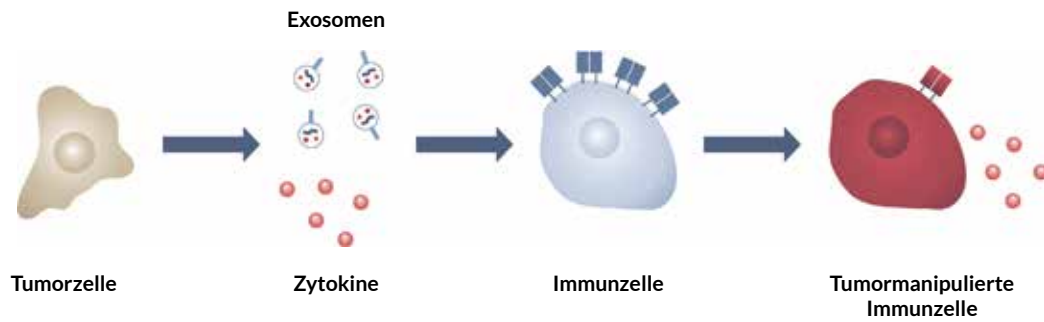


Abbildung 2: Nach Exposition gegenüber Exosomen des Ewing Sarkoms geben Fresszellen entzündliche sowie immunsupprimierende Botenstoffe ab, und hemmen die Freisetzung des aktivierenden Botenstoffes IFNγ aus Zellen des gezielten Immunsystems.



Grafische Zusammenfassung: Tumorzellen setzen kleinste Botenstoffe wie Zytokine und Exosomen frei. Die Exosomen werden von Fresszellen des Immunsystems aufgenommen, wodurch diese Fresszellen umprogrammiert werden und die Fähigkeit verlieren das gezielte Immunsystem zu aktivieren. Das Ewing Sarkom blockiert somit über Exosomen das Immunsystems und verhindert die Eliminierung des Tumors.

Veröffentlichungen Cura Placida geförderter Forschungsvorhaben unter Beteiligung von Dr. med. Hendrik Gaßmann und Valentina Evdokimova:

Valentina Evdokimova, Peter Ruzanov, Hendrik Gassmann, Syed H. Zaidi, Vanya Peltekova, Lawrence E. Heisler, John D. McPherson, Marija Orlic-Milacic, Katja Specht, Katja Steiger, Sebastian J. Schober Uwe Thiel Trevor D. McKee, Mark Zaidi, Christopher M. Spring, Eve Lapouble, Olivier Delattre, Stefan Burdach, Lincoln D. Stein and Poul H. Sorensen. Exosomes transmit retroelement RNAs to drive inflammation and immunosuppression in Ewing Sarcoma. bioRxiv preprint first posted online Oct. 16, 2019; doi: <http://dx.doi.org/10.1101/806851>.

Gassmann, H.; Schneider, K.; Evdokimova, V.; Ruzanov, P.; Schober, S.J.; Xue, B.; von Heyking, K.; Thiede, M.; Richter, G.H.S.; Pfaffl, M.W.; Noessner, E.; Stein, L.D.; Sorensen, P.H.; Burdach, S.E.G.; Thiel, U. Ewing Sarcoma-Derived Extracellular Vesicles Impair Dendritic Cell Maturation and Function. *Cells* 2021, 10, 2081. <https://doi.org/10.3390/cells10082081>



**Dr. med. Sebastian Schober, PhD
München**

T-Zell-Immuntherapie für Sarkome bei Kindern und ihre Optimierung durch onkolytische Viren

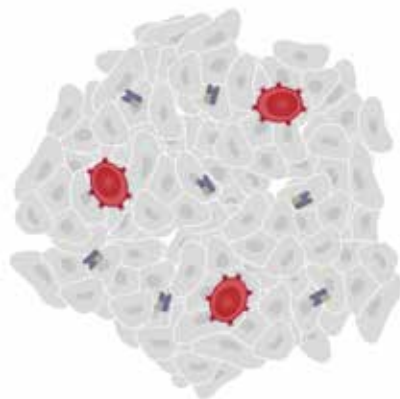
T-Zell-basierte Immuntherapien stellen neuartige Behandlungen dar, die eine gezielte Erkennung und Vernichtung von Tumorzellen durch genetisch modifizierte Immunzellen ermöglichen. Bei der Behandlung von Leukämien sind solche T-Zell-Immuntherapien teilweise schon klinische Praxis. Bei der Behandlung von soliden Tumoren, wie den Sarkomen, zeigten diese Zelltherapeutika bisher noch nicht den gewünschten klinischen Effekt. Mögliche Erklärungen hierfür sind: eine T-Zell-feindliche Mikro-Umgebung im Tumor, physikalische Barrieren und andere zelluläre und lösliche immunsuppressive Faktoren in der Zirkulation.

Um diese limitierenden Faktoren zu erklären und zu überwinden, haben wir die Rolle von genetisch-modifizierten, Tumor-spezifischen zytotoxischen T-Zellen und T-Helferzellen jeweils allein und in Kombination

untersucht und herausgefunden, dass die Helferzellen eine entscheidende Funktion bei der Kontrolle von lokalem Tumorwachstum haben, jedoch nicht das Metastasierungspotential herabsetzen können.

Zur weiteren Optimierung der T-Zell-basierten Immuntherapie gegen Sarkome wurde in Kooperation mit Professor Per Sonne Holm (Medizinische Universität Innsbruck) die immunstimulatorische Wirkung eines onkolytischen Adenovirus (XVir-N-31) zusammen Ewing Sarkom mit spezifischen T-Zellen (CHM1 T-Zellen) untersucht. Hierbei konnten zahlreiche positive Mechanismen der Kombinationstherapie identifiziert werden, welche synergistisch Tumorzellen zerstören und in einem präklinischen Mausmodell das Überleben der Mäuse signifikant verlängerten.

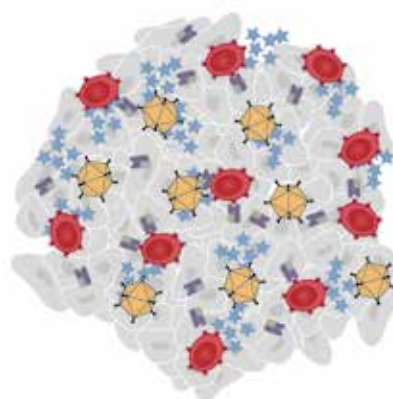
Therapeutische T-Zellen



Keine/geringe T-Zellinfiltration wegen:

1. physikalischer Barrieren
2. schlechter Erkennung des Tumors
3. immunsuppressiver Immunzellen
4. immunsuppressiver löslicher Faktoren

Therapeutische T-Zellen + onkolytisches Virus

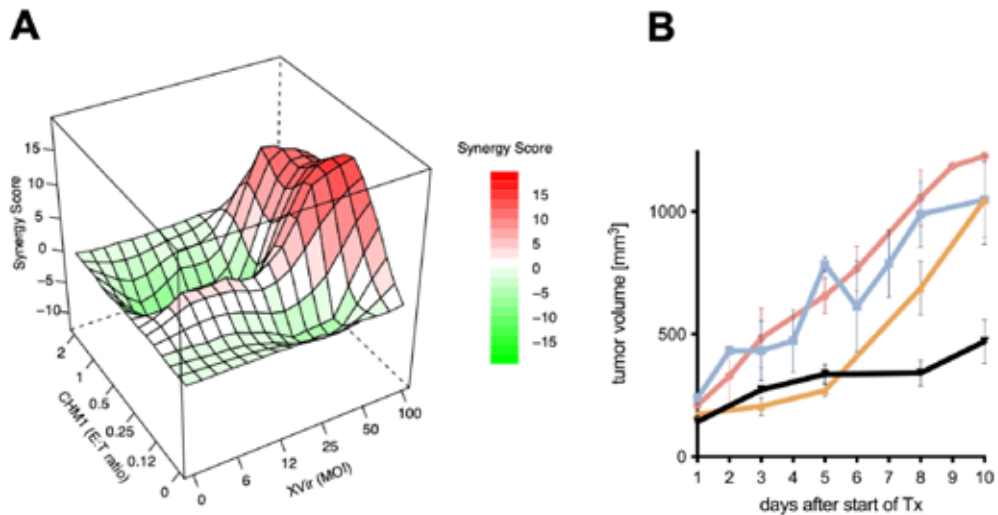


Erhöhung der T-Zellinfiltration durch:

1. Auflösen physikalischer Barrieren
2. verbesserte Erkennung der Tumorzellen
3. Verringerung immunsuppressiver Immunzellen
4. Erhöhung von löslichen, T-Zell-fördernden Faktoren
5. verbessertes Überleben der therapeutischen T-Zellen



Synergistische Eigenschaften von CHM1 T-Zellen und onkolytischem Adenovirus XVir-N-31 – Modell: (Links) Die Infiltration und somit Kontrolle des Sarkoms ist durch eine Vielzahl von T-Zell-feindlichen Faktoren gehemmt. (Rechts) Durch die Kombination mit XVir-N-31 werden diese feindlichen Faktoren teilweise aufgehoben, was mit einer verbesserten Infiltration von T-Zellen in den Tumor und somit Erhöhung des therapeutischen Effektes einhergeht.



Die Kombination von therapeutischen (CHM1-) T-Zellen und onkolytischem Virus (XVir-N-31) zeigt synergistische Eigenschaften bei der Vernichtung von Ewing Sarkomzellen. (A) ZIP synergy score zeigt besonders starke synergistische Effekte bei 50-100 infektiösen Viruspartikeln pro Tumorzelle (MOI = multiplicity of infection) und einer effector:target ratio von therapeutischen T-Zellen zu Tumorzellen von 0.5-1 (48 Stunden nach Infektion und 24 Stunden nach T-Zellapplikation). Je höher das Gebirge und je tiefer die Rotfärbung seiner Gipfel, desto mehr Synergie zwischen T-Zellen und Virus bei der Vernichtung des Tumors. **(B)** Hemmung des lokalen Tumorwachstum in einem Ewing Sarkom-Mausmodell durch die Kombinationstherapie (schwarze Linie, jeweils einmalige Gabe von T-Zellen und Virus) und somit signifikante Verbesserung des Therapieansprechens im Vergleich zu den Monotherapien (rot = keine Behandlung, blau = T-Zellen, gelb = Virus), gezeigt sind Tag 1-10 nach Beginn der Behandlung (Tx = Therapie). (unveröffentlicht, Manuskript in Vorbereitung)

Veröffentlichungen Cura Placida geförderter Forschungsvorhaben unter Beteiligung von Dr. med. S. Schober:

Schober SJ, Thiede M, Gassmann H, Prexler C, Xue B, Schirmer D, Wohleber D, Stein S, Grünewald TGP, Busch DH, Richter GHS, Burdach SEG, Thiel U. MHC Class I-Restricted TCR-Transgenic CD4+ T Cells Against STEAP1 Mediate Local Tumor Control of Ewing Sarcoma In Vivo. *Cells*. 2020 Jun 29;9(7):1581. doi: 10.3390/cells9071581. PMID: 32610710; PMCID: PMC7408051.

Schober SJ, von Luetichau I, Wawer A, Steinhäuser M, Salat C, Schwinger W, Ussowicz M, Antunovic P, Castagna L, Kolb HJ, Burdach SEG, Thiel U. Donor lymphocyte infusions in adolescents and young adults for control of advanced pediatric sarcoma. *Oncotarget*. 2018 Apr 27;9(32):22741-22748. doi: 10.18632/oncotarget.25228. PMID: 29854312; PMCID: PMC5978262.



Prof. Dr. Michaela Nathrath
Kassel / München

Identifikation therapeutisch nutzbarer Zielstrukturen beim Osteosarkom

Das Osteosarkom ist ein seltener bösartiger Knochentumor bei Kindern und Jugendlichen. In den letzten 30 Jahren gab es keine wesentlichen Fortschritte in der Behandlung. Patienten, die nicht gut auf die Chemotherapie ansprechen, haben eine ungünstige Prognose. Schlechter noch ist die Chance auf Heilung für Patienten, bei denen im Verlauf eine Tumorzellaussaat - eine Metastasierung - auftritt: die Mehrzahl dieser Patienten sterben an ihrer Erkrankung. Und diese traurige Tatsache hat sich seit über 30 Jahren trotz zahlreicher nationaler und internationaler Studien kaum verändert!

Neue Therapiestrategien sind daher dringend erforderlich, um das Überleben dieser meist jungen Patienten zu verbessern. Um dieses Ziel zu erreichen, ist ein vertieftes Verständnis der Biologie der Erkrankung notwendig. Hier weist das Osteosarkom eine Besonderheit auf: Im Gegensatz zu vielen anderen kindlichen Tumoren findet sich bei diesem bösartigen Knochentumor nicht eine oder wenige Veränderungen in der Ba-

senabfolge -sog. Mutationen-, die als Antreiber (driver mutations) für die Tumorentstehung verantwortlich sind, sondern zahlreiche, besonders komplexe „chaotische“ Veränderungen.

Wir haben in den letzten Jahren viele dieser Veränderungen beschrieben, sowohl Einzelveränderungen, die bei kleinen Untergruppen von Patienten auftreten (wie Mutationen in bestimmten Tumorgenen, so in RET, NTREK, IgF)^{1,2,3} als auch das für das Osteosarkom charakteristische gesamtgenomische Muster der sog. BRCAness, eine DNA-Reparaturstörung⁴. Im Rahmen der deutschlandweiten INFORM-Studie (INdividualized therapy FORe Relapsed Malignancies in childhood) haben wir Tumorproben von über 60 Patienten mit Rückfall eines Osteosarkoms molekulargenetisch aufgeschlüsselt und insbesondere auf therapeutisch nutzbare Zielstrukturen untersucht⁵.

So sind wir unserem Ziel, die Therapie zu verbessern, sehr viel näher gekommen: Bei rezidierten OS sehen

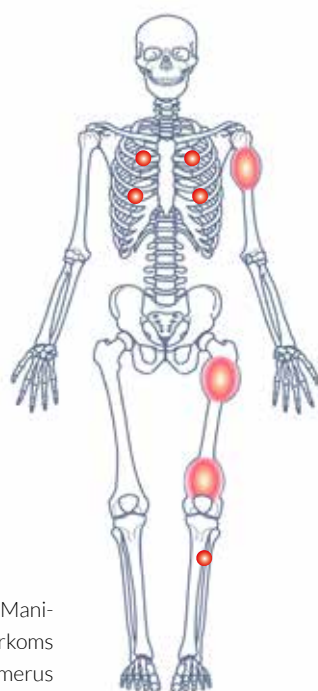


Abbildung 1 – Bevorzugte Manifestationsorte des Osteosarkoms sind die Knieregion, der Humerus sowie die Lunge.

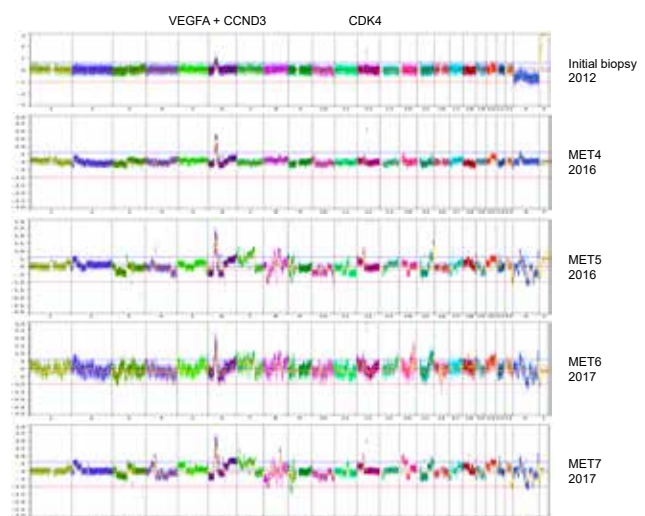


Abbildung 2 – Analyse der Tumorproben eines Patienten zu verschiedenen Krankheitszeitpunkten: einige der anfänglich vorhandenen Veränderungen (wie VEGFA, CCND3 und CDK4) sind auch später in den Metastasen (MET 4-7) noch vorhanden und daher mögliche therapeutische Angriffspunkte.

wir die Beteiligung verschiedener bekannter Tumorgene mit einem hohen Maß an Heterogenität und wenig wiederkehrenden genomischen Veränderungen. Wir können zeigen, dass die frühesten und damit therapeutisch vielversprechendsten Mutationen den Teil des Zellzyklus betreffen, der von bestimmten Zellzyklusgenen - Cyclin D3 und E1 sowie den cyclinabhängigen Kinasen 2, 4 und 6 - überwacht wird. Wir können ferner berechnen, dass diese Veränderungen bei der Mehr-

zahl der Patienten lange vor der klinischen Diagnose des Tumors auftreten. Basierend auf diesen Daten können wir schlussfolgern, dass eine „one size fits all“ Therapiestrategie bei Patienten mit rezidiertem Osteosarkom nicht vielversprechend sein wird, vielmehr muss den unterschiedlichen genomischen Veränderungen mit unterschiedlichen Therapieansätzen Rechnung getragen werden, um bei diesen Hochrisikopatienten eine Verbesserung im Überleben zu erzielen⁴.

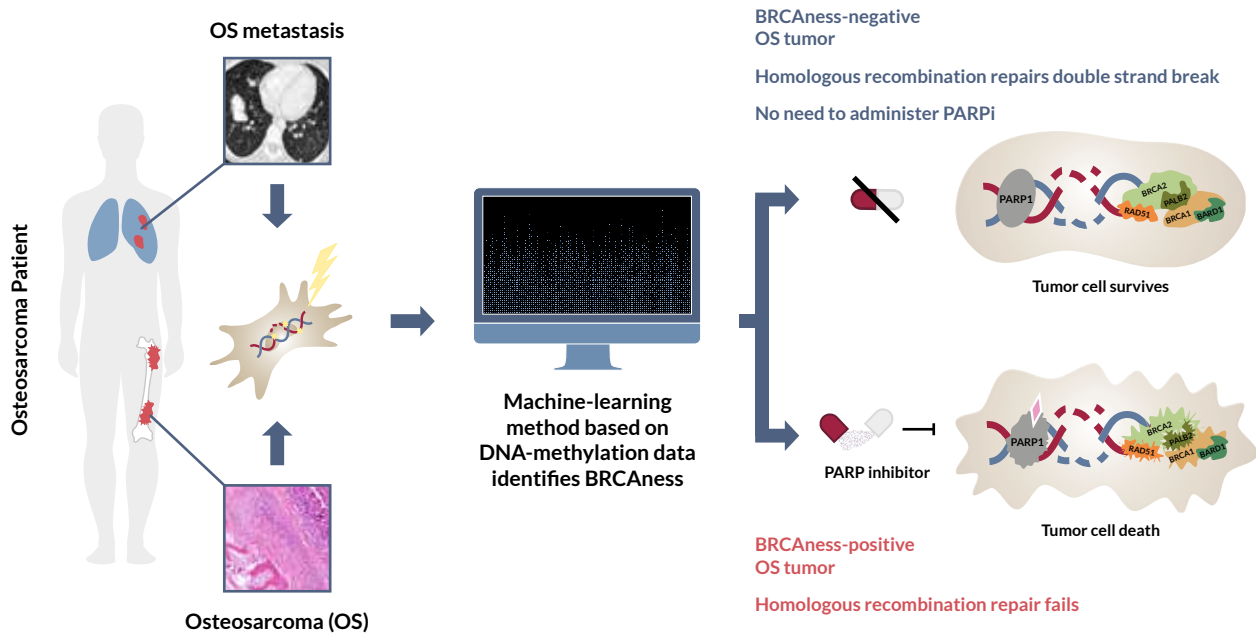


Abbildung 3 – Durch einen Computer-Algorithmus basierend auf DNA-Methylierung kann die BRCAness -eine für das Osteosarkom typische DNA-Reparaturstörung- erkannt und ein individueller Therapieverschlagn, der zum Zelltod der Tumorzelle führen soll, gemacht werden.

Veröffentlichungen Cura Placida geförderter Forschungsvorhaben unter Beteiligung von Prof. Dr. Michaela Nathrath:

- ¹ Michal Kovac, Sebastian Ribi, Claudia Blattmann, Eva Roth, Monika Kovacova, Andreas Kulozik, Wolfgang Hartmann, Stefan Bielack, David Thomas, Michaela Nathrath, Karl Heinemann, and Daniel Baumhoer. RET Germline Mutations and Susceptibility to Osteosarcoma. Med Genet. 2020 Mar
- ² Maxim Barenboim, Michal Kovac, Baptiste Ameline, David T. W. Jones, Olaf Witt, Stefan Bielack, Stefan Burdach, Daniel Baumhoer, Michaela Nathrath (2021) DNA methylation-based classifier and gene expression signatures detect BRCAness in osteosarcoma. PLoS Comput Biol 17(11): e1009562.
- ³ Baptiste Ameline, Michal Kovac, Michaela Nathrath, Maxim Barenboim, Olaf Witt, Andreas H Krieg, Daniel Baumhoer. Overactivation of the IGF signaling pathway in osteosarcoma: a potential therapeutic target? J Pathol Clin Res. 2021 Mar;7(2):165-172.
- ⁴ Kovac M, Ameline B, Ribi S, Kovacova M, Cross W, Barenboim M, Witt O, Bielack S, Krieg A, Hartmann W, Nathrath M, Baumhoer D. The early evolutionary landscape of osteosarcoma provides clues for targeted treatment strategies. J Pathol. 2021 May 8
- ⁵ van Tilburg CM, Pfaff E, Pajtlter KW, Langenberg KPS, Fiesel P, Jones BC, Balasubramanian GP, Stark S, Johann PD, Blattner-Johnson M, Schramm K, Dikow N, Hirsch S, Sutter C, Grund K, von Stackelberg A, Kulozik AE, Lissat A, Borkhardt A, Meisel R, Reinhardt D, Klusmann JH, Fleischhack G, Tippelt S, von Schweinitz D, Schmid I, Kramm CM, von Bueren AO, Calaminus G, Vorwerk P, Graf N, Westermann F, Fischer M, Eggert A, Burkhardt B, Wossmann W, Nathrath M, Hecker-Nolting S, Fruhwald MC, Schneider DT, Brecht IB, Ketteler P, Fulda S, Koscielniak E, Meister MT, Scheer M, Hettmer S, Schwab M, Tremmel R, Ora I, Hutter C, Gerber NU, Lohi O, Kazanowska B, Kattamis A, Filippidou M, Goemans B, Zwaan CM, Milde T, Jager N, Wolf S, Reuss D, Sahn F, von Deimling A, Dirksen U, Freitag A, Witt R, Lichter P, Kopp-Schneider A, Jones DTW, Molenaar JJ, Capper D, Pfister SM, Witt O. The pediatric precision oncology INFORM registry: clinical outcome and benefit for patients with very high-evidence targets. Cancer Discovery. 2021 Aug 9: candisc.0094.2021. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0094. Online ahead of print.



Gesund werden mit Schach: Mit den Tablets, gespendet von der Münchener Rechtsanwalts- und Steuerkanzlei RDS, können junge Krebspatienten der Kinderklinik München Schwabing am Schach-Förderprogramm der Münchener Schachstiftung teilnehmen. Darüber freuen sich (v.l.n.re.) Schachtrainer Dino Dehmel, Stiftungsvorsitzender Stefan Kindermann, Stiftungsrat Dijana Dengler, PD Dr. Dr. Irene Teichert-von Lüttichau, Dr. Yvonne Prinzessin von Croÿ und Bernhard Schmid, Rechtsanwalt und Steuerberater, der die Tablets persönlich übergeben hat. (Foto: RDS Kanzlei)

Schach dem Krebs in der Kinderklinik München Schwabing

Schach hilft im Kampf gegen Krebs – davon sind die Kinderklinik München Schwabing und die Initiatoren des Projektes, die Cura Placida Stiftung und die Münchener Schachstiftung, überzeugt. Die Münchener Schachstiftung möchte mit diesem Engagement einen neuen Meilenstein setzen: Bei dem Schachprojekt für krebskranke Kinder und Jugendliche, das Ende März 2017 gestartet ist, geht es darum, die Lebensqualität der jungen Krebspatienten nachhaltig zu verbessern.

Schach bringt Abwechslung in den Krankenhausalltag der krebskranken Kinder und lässt sie für eine Weile ihre Krankheit vergessen. Es nützt auch langfristig. Sehr viele Kinder und Jugendliche leiden noch Jahre später unter gesundheitlichen Einschränkungen, die auf ihre Krebstherapie zurückzuführen sind. Bei dem Schachtraining geht es aus diesem Grund auch darum, das Gehirn der jungen Patienten mit Schach so anzuregen, dass neurologische und neurokognitive Schäden, also Schäden im Gehirn und damit verbundene Beschwerden wie z.B. Konzentrationsstörungen, psychische Krankheiten, Störungen der Feinmotorik u.v.m., schon während der Krebstherapie so weit wie möglich vermieden werden.

Kernstück des Förderprogramms ist der wöchentliche Schachunterricht, den Schachtrainer Dino Dehmel, der für diese Aufgabe von der Münchener Schachakademie ausgebildet wurde, in Absprache mit den Psychologen und Ärzten der Kinderklinik München Schwabing durchführt. „Kinder und Eltern freuen sich über das Angebot und das Interesse ist groß. In der Regel spielen pro Arbeitstag etwa zwei bis drei Kinder Schach. Die Zeitperioden, die man mit den Patienten verbringt, hängen stark vom Gesundheitszustand der jungen

Menschen ab. Ich frage immer alle halbe Stunde nach, ob wir aufhören oder weitermachen sollen. Insgesamt ist die Nachfrage nach der Schachförderung groß: Viele junge Patienten und ihre Eltern wünschen sich, dass das Training zeitlich noch flexibler gestaltet wird. Ich bin sehr gerne bereit, eine intensivere und langfristige Betreuung zu ermöglichen.“ – so Schachtrainer Dino Dehmel.

Tablet-gestützte Förderung ergänzt die Schach-Förderung im Krankenhaus

Wenn es um eine individuelle und nachhaltige Förderung geht, dann kommt die Technik ins Spiel: Die Münchener Rechtsanwalts- und Steuerkanzlei RDS hat im Sommer 2017 für das Projekt vier iPads finanziert. Auf den iPads sind ausgewählte kindgerechte Schachprogramme installiert. Damit können sich die Kinder unabhängig von den Förderstunden mit Schach befassen und vom Schach profitieren.

Schach dem Krebs ist ein Gemeinschaftsprojekt der Münchener Schachstiftung unter der Leitung des Stiftungsrates Dijana Dengler und des Vorstandsvorsitzenden Stefan Kindermann, der Abteilung Onkologie in der Kinderklinik München Schwabing, vertreten von Prof. Dr. Stefan Burdach, PD Dr. Dr. Irene Teichert-von Lüttichau und Dipl.-Psych. Walther Stamm, sowie der Stiftung Cura Placida, vertreten von Dr. Yvonne Prinzessin von Croÿ und Dr. Gerhard Brandl. Dr. Yvonne Prinzessin von Croÿ hat das Förderprojekt gemeinsam mit der Münchener Schachstiftung und der Kinderklinik München Schwabing initiiert.

Unser Dank gilt Stiftungsgründer Roman Krulich, der das Projekt von Anfang an befürwortet und finanziell sehr engagiert unterstützt. Herzlichen Dank auch an die Kanzlei RDS für die großzügige Spende der Tablets.



Kai Pierre Thieß
Geschäftsführer Juwelier Hilscher
Executive Director Cura Placida



VERANTWORTUNG AUS TRADITION

Seit der Gründung vor über 75 Jahren stehen wir von Juwelier Hilscher als Familienunternehmen für bayrische Tradition, Innovation, Professionalität und vor allem Menschlichkeit. Daher sind wir stolz und dankbar, seit 2017 Förderer der Stiftung Cura Placida sein zu dürfen, um krebserkrankten Kindern Hoffnung auf ein Leben zu geben, wie es für uns selbstverständlich ist.

Die Entwicklung neuartiger Therapiemethoden für krebserkrankte Kinder und Jugendliche ist ein Thema, das viel zu wenig Aufmerksamkeit erhält. Neben der finan-

ziellen Unterstützung der Stiftung engagieren wir uns daher mit unserem ausgeweiteten Sponsoring-Netzwerk und unseren hauseigenen Veranstaltungen für die weitere Bekanntmachung von Cura Placida, indem wir sie bestmöglich in unsere Öffentlichkeitsarbeit integrieren.

Nur wenn das Thema in der Gesellschaft bekannt ist, wird Hilfe stattfinden – Nutzen auch Sie Ihre unternehmerischen Möglichkeiten und unterstützen Sie Cura Placida.

HILSCHER

IHR JUWELIER IN MÜNCHEN
FLUGHAFEN & SCHWABING

Stammhaus Schwabing
Nordendstraße 50
Tel.: +49 89 2727 5178

servus@juwelier-hilscher.de
www.juwelier-hilscher.de

Flughafen München
Terminal II
Tel.: +49 89 9758 4255

Vi.S.d.P :
Cura Placida Children's Cancer Research Foundation
- Stiftung für krebskranke Kinder -
Dr. Gerhard Brandl, Vorstandsvorsitzender
Nikolausstr. 27 | 82335 Berg

IHRE SPENDE HILFT KREBSKRANKEN KINDERN

Cura Placida Children's Cancer Research Foundation
- Stiftung für krebskranke Kinder -
IBAN: DE21 7015 0000 0000 5330 00
BIC/SWIFT: SSKMDEMMXXX

WWW.CURAPLACIDA.ORG

© 2022 Cura Placida