

# Translationale Sarkom-Forschung



➤ Sarkome sind seltene bösartige Tumoren mesenchymalen Ursprungs. Sie machen weniger als 0,5% der ca. 450.000 jährlichen Krebsneuerkrankungen in Deutschland aus. Neben Knochensarkomen mit einem Erkrankungsgipfel im Kindes-, Jugend- und jungen Erwachsenenalter gehören die Weichteilsarkome zur Erkrankungsgruppe. Diese können in jedem Lebensalter auftreten.

Durch moderne multimodale Therapiekonzepte bestehend aus einer Kombination von Chemotherapie und Chirurgie und/oder Strahlentherapie hat sich die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten signifikant verbessert und beträgt heutzutage zwischen 60 und 70%. Das bedeutet andererseits jedoch, dass mit 30-40 % Rückfällen (Rezidiven) zu rechnen ist. Die Heilungschancen für Patienten mit Rezidiv sind ungünstig. Sie liegen mit den derzeit etablierten Therapieansätzen bei unter 10%. Daher ist es notwendig, neue Therapiemöglichkeiten zu evaluieren und für die Patienten nutzbar zu machen. Während für die Situation der Ersterkrankung definierte Therapiekonzepte vorliegen, fehlt ein solcher Ansatz für Patienten mit Rezidiv. Es ist ein großes Anliegen der Sarkomstudienengruppen, diese Situation nachhaltig zu ändern und ebenfalls Standards für Rezidivpatienten zu definieren.

## Zielsetzung

Das Translationale Sarkom-Forschungsnetzwerk (TranSaRNet) zielt darauf ab, neuartige Behandlungsstrategien zu entwickeln, die die Resistenz des Tumors gegen die Therapie überwinden. Dabei will TranSaRNet intensive Grundlagen- und patientennahe Forschung verknüpfen. Hierzu arbeitet TranSaRNet sowohl in drei zentralen Plattformprojekten sowie neun Teilprojekten der grundlagenwissenschaftlichen und translationalen Forschung.

## Die Plattformprojekte

Das Rezidivregister SAREZ registriert Patientendaten und individuelle Behandlungen von Rezidivpatienten, um nach Auswertung der Daten ein risikoadaptiertes Therapiekonzept generieren zu können.

Die virtuelle und physikalische Biobank registriert und asserviert eine Vielzahl von Biomaterialien der Rezidivpatienten, wie Tumor-, Blut- und Knochenmarksproben, die die Grundlage für die Grundlagenforschungen darstellen.

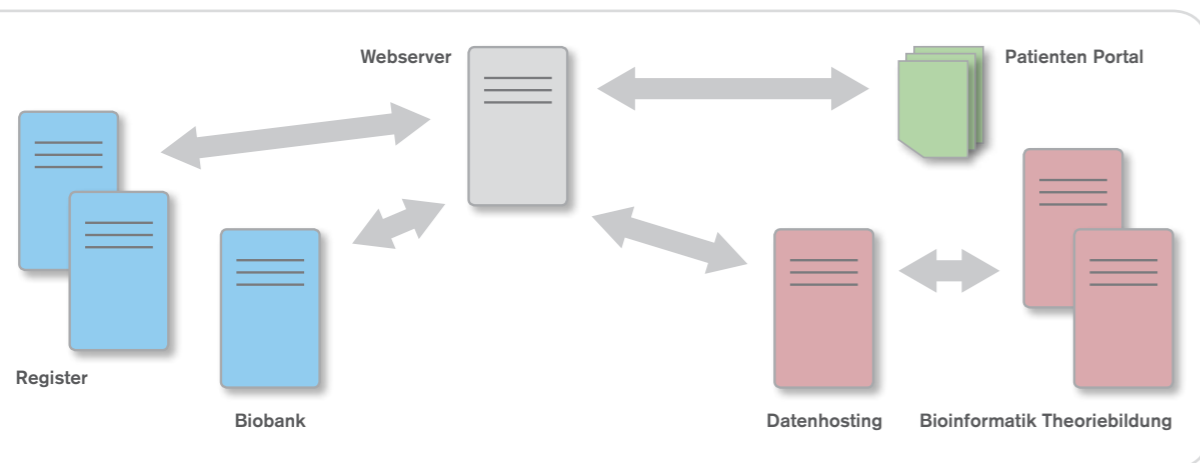
Die Bioinformatik/Array-Technik-Plattform stellt eine Verbindung zwischen den Forschergruppen dar und hilft, komplexe Datensätze zu fusionieren und zu analysieren.

Die grundlagenwissenschaftlichen und translationalen Forschungen sollen Mechanismen identifizieren, die für das Voranschreiten der Erkrankung und die Entstehung von Metastasen und Resistenzen gegenüber Standardchemotherapeutika verantwortlich sind. Des Weiteren sollen neue genomische und proteomische Zielstrukturen identifiziert und charakterisiert werden, um diese für die Patienten später therapeutisch nutzbar zu machen.

## Meilensteine

Das Team um PD Dr. Richter an der Technischen Universität München hat ein Zielmolekül identifiziert, welches mit einer Vielzahl der bösartigen Eigenschaften von Ewing Sarkomzellen in Verbindung gebracht werden kann. Das Ewing Sarkom befällt meist Knochen und ist die zweithäufigste Knochenkrebsart im Kindesalter.

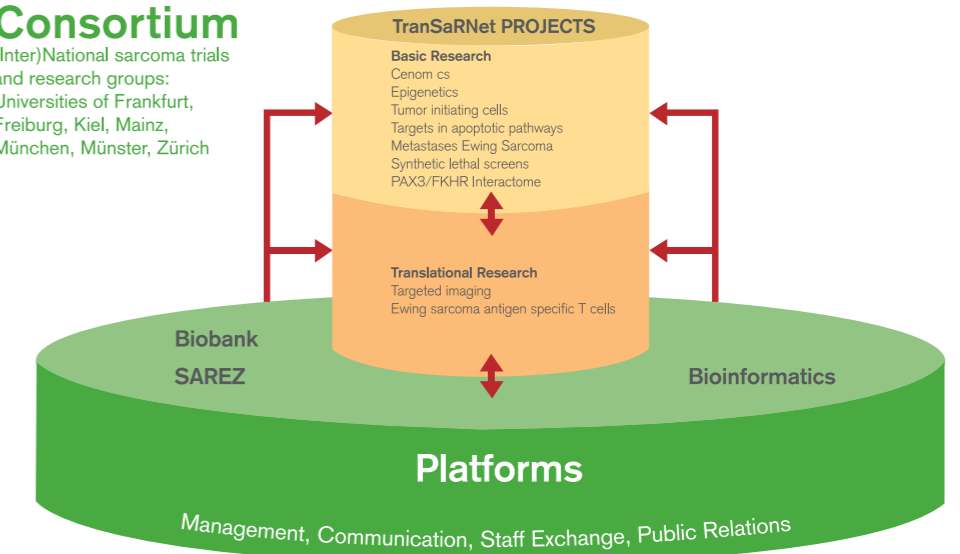
Das Molekül trägt den einprägsamen Namen „Dickkopf Homolog 2“ (DKK2) und spielt eine wichtige Rolle in der Stammzellentwicklung. Im Rahmen der kooperativen Zusammenarbeit der TranSaRNet-



Zusammenspiel der Plattformprojekte

## Consortium

(Inter)National sarcoma trials and research groups: Universities of Frankfurt, Freiburg, Kiel, Mainz, München, Münster, Zürich



Projekte konnte gezeigt werden, dass es in Ewings Sarkomzellen in höherem Maße produziert wird als in anderen Zellen. Wurde die Expression von DKK2 in den Zellen experimentell unterdrückt, beobachteten Dr. Richter und sein Team eine reduzierte Vermehrung der Tumorzellen. Im Mausmodell konnte zudem gezeigt werden, dass es bei verringerter Expression von DKK2 zu weniger Tochtergeschwulsten (Metastasen) in Lunge und Knochen kommt. Außerdem fanden die Wissenschaftler Hinweise darauf, dass DKK2 verantwortlich ist für die Zerstörung von Knochenstrukturen.

Auf diese Weise können sich die Tumorzellen nicht nur im Bereich des Primärtumors vermehrt ausbreiten, sondern finden auch schneller den Weg in die Blutbahn und legen so den Grundstein zur Bildung von Metastasen.

Das TranSaRNet zeigt mit diesen Ergebnissen eindrucksvoll, wie wichtig es ist, die grundlegenden Mechanismen einer Erkrankung zu verstehen, um in einem weiteren Schritt zielgenaue Therapien zu entwickeln, die eine Heilung ermöglichen.

## TEILPROJEKTE:

- Identifizierung und Charakterisierung innovativer Biomarker einer individualisierten Osteosarkomtherapie (Prof. M. Nathrath, Dr. J. Smida, Dr. D. Baumhoer, München/Kassel)
- Metastasierung in Ewing-Tumoren (PD Dr. G. Richter, Prof. S. Burdach, München)
- Klonierung und Charakterisierung Ewing-Tumor-spezifischer T-Zellrezeptoren (Dr. U. Thiel, Prof. S. Burdach, PD Dr. G. Richter, München)
- Evaluation von Apoptose-auslösenden Therapien beim Rhabdomyosarkom (Prof. S. Fulda, Frankfurt)
- SARkomREZidivRegister (Prof. J. T. Hartmann, Prof. E. Koscielniak, Kiel/ Stuttgart)
- MRT-kontrollierter zielgerichteter Transport von gegen EWS/FLI1 gerichteter siRNA mittels anti-CD99 gekoppelter supramagnetischer Nanopartikel (Prof. U. Kontny, Dr. W. Reichardt, Dr. G. Pütz, Dr. D. von Elverfeldt, Freiburg)
- miRNA-Expression in Osteosarkomen und mesenchymalen Stammzellen (Dr. K. Agelopoulos, Prof. C. Müller-Tidow, Münster)
- Epigenetische Regulation in Sarkomen und mesenchymalen Stammzellen (Dr. M. Hotfilder, Dr. R. Unland, Prof. U. Dirksen, Münster)
- Genom-weites Screening in Ewing-Sarkomen (Dr. J. Potratz, Dr. M. Hotfilder, Prof. U. Dirksen, Münster)
- Biomaterialbank (Prof. G. Köhler, Prof. F. Ückert, Dipl.-Inf. M. Lablans, Münster/Mainz)
- Bioinformatik (PD Dr. E. Korsching, Prof. W. Makalowski, Münster)
- Funktionelle Charakterisierung des PAX3/FKHR Interaktoms (Prof. B. Schäfer, Dr. M. Wachtel, Zürich)

## KOORDINATION:

**Prof. Dr. med. Heribert Jürgens**  
 Universitätsklinikum Münster  
 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
 Pädiatrische Hämatologie und Onkologie  
 Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1  
 48149 Münster  
**Phone:** +49 (0)251 834 7742  
**Fax:** +49 (0)251 834 7828  
**E-mail:** Heribert.Juergens@ukmuenster.de  
**Internet:** campus.uni-muenster.de/transarnet.html

