

## Das Cura Placida Förderprogramm 2020:

### Zelltherapie der Metastasierung

- I. Die Cura Placida Children's Cancer Research Foundation hat bisher mit großem Erfolg Forschungsprojekte auf drei Gebieten der gezielten Therapien gefördert:
  1. Molekulare Präzisions-Therapie
  2. Genexpressions-basierte Therapien
  3. Personalisierte Zelltherapien
  
- II. Aus den bisherigen Cura Placida Fördermaßnahmen sind auch verbesserte Behandlungsmöglichkeiten für bisher unheilbare Krebserkrankungen des Kindesalters hervorgegangen. Diese qualitativ hochwertigen Ergebnisse sind der internationalen

Wissenschaftsgemeinschaft durch **Veröffentlichungen** zugänglich gemacht worden, die ein strenges Begutachtungsverfahren zur Qualitätssicherung durchlaufen haben (*e.g. Herzog et al. Sarcoma 2016, Thiel et al. OncoImmunology 2017, Weidenbusch et al. Oncotarget 2018 under revision, Gröbner et al. Nature 2018 in press*).

- III. Für das Cura Placida **Förderprogramm 2020** ist ein **Paradigmenwechsel** in der Krebsforschung maßgebend: Während bisher bei der Entwicklung neuer Krebstherapien die meisten Forscher auf Mechanismen und Wirkstoffen zur Hemmung des Tumorwachstums setzten, wurde (u.a. von Cura Placida geförderten Forschern) kürzlich das Paradigma der **Dichotomie von Tumorwachstum und Metastasierung** etabliert (Evdokimova et al., Cell Cycle 2009<sup>1</sup>): Mechanismen und Wirkstoffe, die das Tumorwachstum hemmen, können gleichzeitig die Metastasierung fördern. Die meisten **Krebspatienten sterben jedoch nicht am primären Tumor sondern an ihren Metastasen**; dies gilt **insbesondere** für Krebserkrankungen **im Kindesalter**. Vorrangiges Ziel einer gezielten systemischen Therapie, ist im Förderprogramm 2020 daher nicht mehr der Primärtumor sondern der Prozess der Metastasierung und die Metastasen selbst. Dies gilt im Besonderen

---

<sup>1</sup> Evdokimova V, Tognon C, Ng T, Sorensen PH. Reduced proliferation and enhanced migration: two sides of the same coin? Molecular mechanisms of metastatic progression by YB-1. Cell Cycle. 2009 Sep 15;8(18):2901-6.

auch für die Zelltherapie mit gentechnisch veränderten Zellen des Immunsystems.

- IV. In dem bisherigen, von Cura Placida geförderten Arbeiten hat sich gezeigt, dass **gentechnisch veränderte Zellen des Immunsystems** durchaus in der Lage sind **Metastasen** zu **bekämpfen**. Offen bleibt jedoch **warum** sie dies **nicht immer und überall** tun. Zur Beantwortung dieser Frage wird Cura Placida insbesondere Projekte fördern die das *microenvironment*, d.h. die zellulären Nischen in denen sich Metastasen festsetzen, untersuchen und die Beeinflussung von Immunreaktionen gegen den Tumor durch das *microenvironment*.
- V. Auf der Wanderschaft durch den Körper geraten metastasierende Zellen unter Stress. Nur wenige Tumorzellen überleben die Reise bis zum Ziel ihrer Neuansiedlung. Sie müssen während der Metastasierung überlebensnotwendige **Anpassungsmechanismen an den Stress** entwickeln. Eine vorrangige Frage ist, wie sich dieser Zellstress und die Anpassungsmechanismen der Tumorzelle darauf auf das *microenvironment* in der metastatischen Nische und die Antwort des Immunsystems auf den Tumor ebenda auswirken. Kurz gesagt geht es um die Interaktion zwischen **Immunsystem und Zellstress**. Von der Aufklärung der Mechanismen dieser Interaktion ist eine bessere Wirksamkeit der Zelltherapie gegen Metastasen zu

erwarten.

VI. Unter dieser Zielsetzung fördert Cura Placida derzeit bereits ein Kooperationsprojekt zwischen Professor Poul Sorensen, University of British Columbia, Vancouver, Canada und Dr. Uwe Thiel, Kinderklinik München Schwabing, Technische Universität München. Poul Sorensen ist ein Pionier auf dem Gebiet der Metastasierung und des Zellstresses (e.g. *El-Naggar & Sorensen 2018*)<sup>2</sup> und Uwe Thiel hat durch seine bereits zuvor von Cura Placida geförderten Arbeiten einen essentiellen Beitrag zur klinischen Implementierung von gentechnisch veränderten Immunzellen zur Behandlung metastasierter Sarkome geliefert (e.g. *Thiel et al. 2011*)<sup>3</sup>. Für 2018/2019 ist konkret geplant, diese Kooperation durch Implementierung eines **Cura Placida International Fellowship on Metastasis Research** zu verstetigen. Ein geeigneter Kandidat soll nach einer befristeten Förderung durch Cura Placida eine unbefristete Position als Wissenschaftler an der **Technischen Universität München** erhalten. Durch die Verstetigung dieser internationalen Kooperation könnte auch Kindern mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen unter

---

<sup>2</sup> El-Naggar AM, Sorensen PH. Translational control of aberrant stress responses as a novel hallmark of cancer. *J Pathol.* 2018 Jan 2.

<sup>3</sup> Thiel U, Pirson S, Müller-Spahn C, Conrad H, Busch DH, Bernhard H, Burdach S, 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.

Vermeidung von unerwünschten Wirkungen wirksam geholfen werden.

VII. Neben der schwerpunktmäßigen Förderung von Forschungsprojekten zu diesen Fragestellungen wird Cura Placida auch in Zukunft **individuelle Heilversuche** mit personalisierten Therapien fördern; Heilversuche die primär der Behandlung in Situationen ohne therapeutische Alternativen dienen und nur sekundär ein Erkenntnisgewinn für die Planung zukünftiger klinischer Studien versprechen. Hier plant Cura Placida in 2018 konkret die **Herstellung gentechnisch veränderter Zellen** des adaptiven Immunsystems **zur personalisierten Behandlung eines zweijährigen Mädchens mit fortgeschrittenem metastasierten Ewing-Sarkom** zu fördern.

Berg im Januar 2018

Stefan Burdach  
Chairman  
Cura Placida – Board of Governors