

# Jahresbericht 2013/2014

## Laborforschung

### Medulloblastom

Medulloblastome machen etwa 20% aller Hirntumoren beim Kind aus. Sie sind sehr bösartig, reagieren aber gut auf Chemotherapie und Bestrahlung. Wenn es nach der Behandlung zu einem Rückfall kommt, verschlechtert sich die Aussicht auf eine Heilung deutlich.

Unsere Forschungsgruppe unter der Leitung von **Alexandre Arcaro** sucht daher laufend nach neuen und besseren Behandlungsmöglichkeiten. In den vergangenen zwei Jahren hat sie neue Moleküle entdeckt, die für das Wachstum des Medulloblastoms wichtig sind. Ein besonderes Enzym, das Phosphatgruppen überträgt, eine sogenannte Proteinkinase mit der Bezeichnung PCK1/PCKAIRE 1, spielt bei gewissen Medulloblastomzellen eine besonders wichtige Rolle. Das Enzym wurde in jenen Tumorzellen entdeckt, die sich durch eine Überexpression von c-Myc, einem Oncogen, auszeichnen. Die Überexpression von c-Myc kann in einer bei der Operation entnommenen Tumorgewebeprobe bestimmt werden.

Zwei weitere Eiweissmoleküle (JAG1 und JAG2) konnte die Berner Forschergruppe in Zusammenarbeit mit anderen Gruppen aus dem In- und Ausland identifizieren. JAG1 und JAG2, kommen vor allem bei einer sehr aggressiven Form des Medulloblastoms vor und können – so hoffen die Forscher – in Zukunft als Biomarker für diese aggressive Form des Medulloblastoms dienen (Fiaschetti et al. Acta Neuropathologica Communications 2014).

Eine spezielle Unterform der Proteinkinase Phosphatinylinositol 3-Kinase (PIK3CA/p110a) spielt eine wichtige Rolle für das Wachstum, die Vermehrung und das Überleben von Gliom-Tumorzellen, einer weiteren Art von Hirntumorzellen. Dank dieser Entdeckung ist es unserer Forschergruppe nun gelungen, mit sogenannten Inhibitoren die Aktivität der Proteinkinasen zu unterdrücken. Diese hemmenden Substanzen werden nun in einem nächsten Schritt als potentielle gezielte Therapie für Patienten mit Gliom weiter untersucht werden (Höland et al. PLoS One 2014).

### Akute myeloische Leukämie AML

Bei der Aktivierung von Genen sind Eiweissmoleküle oder Proteine beteiligt, die als Transkriptionsfaktoren bezeichnet werden. Die Rolle eines solchen Transkriptionsfaktors bei der akuten myeloischen Leukämie stand in den vergangenen Monaten im Zentrum der Forschungsarbeit der Gruppe unter der Leitung von **Beatrice Müller**. Sie erforschte mit ihrem Team bei der akuten myeloischen Leukämie die Rolle des Transkriptionsfaktors mit der Bezeichnung CCAT/enhancer binding protein- $\alpha$  und des Gens CEBPA, das für seine Programmierung zuständig ist. Der Transkriptionsfaktor CCAT/enhancer binding protein- $\alpha$  ist ein Hemmer von Wachstum und Vermehrung und damit auch ein Tumorsuppressor. Wenn nun im Gen CEBPA eine Mutation vorliegt, kann der Transkriptionsfaktor nicht mehr an die Erbsubstanz (DNA) binden. Dies führt im Falle der AML dazu, dass die Granulozyten – sie gehören in die Gruppe der weissen Blutkörperchen – nicht mehr ausreifen können, wie bei gesunden Menschen. Das Team untersuchte nun mit einem neu entwickelten Test die Funktion des

CEBPA Gens in den Leukämiezellen von Patienten mit einer AML. Dabei konnten die Forscher eine Gruppe von Patienten identifizieren, deren Leukämiezellen zwar einen normalen Chromosomensatz aufwiesen, bei denen aber eine Mutation des CEBPA Gens vorlag. Diese spezifische Gruppe von Patienten mit AML zeigt eine lange krankheitsfreie Zeit und weist eine günstige Prognose auf. Auch wenn zusätzliche prognostische Kriterien in die Analyse eingeschlossen wurden, war die unterdrückte CEBPA DNA Bindung ein unabhängiges Kriterium für eine bessere Prognose. Die Untersuchungen konnten auch zeigen, dass in der Gruppe von AML Patienten mit normalem Chromosomensatz in den leukämischen Zellen, aber *ohne* Mutation im CEBPA Gen, bestimmte Untergruppen von Proteinen fehlreguliert waren, nämlich CEBPA p42 und p30. Diese Daten weisen darauf hin, dass diese Dysregulation ebenfalls bewirkt, dass AML-Zellen nicht mehr ausreifen können.

## Klinische Forschung

### Fieber in Neutropenie

Bei Kindern, die wegen einer Leukämieerkrankung oder eines anderen Tumorleidens mit Chemotherapie behandelt werden, sinkt die Zahl der weissen Blutkörperchen phasenweise auf gefährlich tiefe Werte (Neutropenie), sodass der Körper nicht mehr in der Lage ist, sich gegen bakterielle Infektionen zu wehren. Wenn bei einem Patienten in diesem Zeitpunkt Fieber auftritt, muss unverzüglich eine antibiotische Behandlung einsetzen.

**Roland Amman** forscht seit vielen Jahren über Fieber in Neutropenie bei krebserkrankten Kindern. Er untersucht in seiner Forschungsgruppe, wie die antibiotische Behandlung wirksam und möglichst wenig belastend durchgeführt werden kann und welche Kriterien für den Einsatz der Infektbehandlung zuverlässig und für den Einsatz der Antibiotikabehandlung massgebend sind.

Aktuell hat Roland Ammann ein neues Studienprotokoll entwickelt, das auf der Analyse der Daten aus den zwei vorangegangenen Studien basiert (Ammann et al. PLoS One. 2014; Ammann et al. PLoS One. 2015). Er wird darin unter Teilnahme verschiedener Kinderkrebszentren untersuchen, welche Fiebergrenze für den Beginn der Behandlung gelten soll.

Parallel dazu hat die Gruppe ein laborbasiertes Project lanciert über den Lectin Signalweg in Zusammenhang mit der Komplementaktivierung (M-Ficolin).

Mit einer Gruppe von internationalen Expertinnen und Experten hat Roland Ammann auch allgemeine Empfehlungen formuliert, wie Studien über „Fieber in Neutropenie“ angegangen werden sollten. (Haeusler GM et al. Pediatr Blood Cancer 2015; Haeusler GM et al. Pediatr Blood Cancer 2013).

Eine sichere und möglichst wenig belastende Behandlung bei Fieber in Neutropenie ist für die Patienten während der Chemotherapie entscheidend, nicht nur für eine möglichst gute Lebensqualität, sondern auch für ihr Überleben.

### Mucositis

Die Mucositis ist eine Entzündung der Schleimhaut, meist der Mundschleimhaut oder der Schleimhaut im gesamten Magendarmtrakt. Ohne Gegenmassnahmen ist sie äusserst schmerzhaft und für die Patienten und die Familie sehr belastend. Sie kann als Nebenwirkung gewisser chemotherapeutischer Medikamente auftreten oder auch nach einer Bestrahlung.

**Sonja Lüer** leitet die interdisziplinäre Forschungsgruppe, die neue Substanzen zur

Vorbeugung und Behandlung der Mucositis untersucht. Die Gruppe hat nun einen Patentantrag für die in der Berner Kinderklinik entwickelte Mucositisbehandlung eingereicht unter dem Titel „Treatment of mucositis with immunoglobulin“.

### **Neuropsychologische und neurokognitive Diagnostik und Intervention**

Bei Kindern mit Hirntumoren können als Folge der Krankheit, einer Hirnoperation, einer Bestrahlung oder einer Chemotherapie wichtige Hirnfunktionen beeinträchtigt sein. Auch Kinder mit anderen Krebskrankheiten, die mit einer intensiven Chemotherapie allein oder in Kombination mit einer Bestrahlung behandelt werden, können betroffen sein. Kinder und Jugendliche, deren Hirnleistungen wie Gedächtnis, die Geschwindigkeit zur Verarbeitung neuer Informationen oder die Konzentrationsfähigkeit auch nur geringfügig gestört sind, sind auf ihrem weiteren Lebensweg oft benachteiligt, zeigen schlechte Leistungen in der Schule und haben auch später Probleme bei der Berufsausbildung. Kinderkrebspezialisten in der Berner Kinderklinik suchten daher während vieler Jahre gemeinsam mit Kinderneurologen und Neuropsychologen intensiv nach Möglichkeiten, um krebserkrankten Kindern mit einer Hirnfunktionsstörung durch gezielte Rehabilitationsmassnahmen zu helfen. Die ersten Pilot-Untersuchungen wurden durch unsere Stiftung finanziert.

Im Jahre 2010 konnte dann dank grosszügiger Unterstützung durch die Beatrice Borer Stiftung das Projekt „Neuropsychologische Diagnostik und Intervention“ aktiviert werden. Am Projekt, das unter der Leitung von Kurt Leibundgut und Theda Heinks-Maldonado steht, können alle Patienten zwischen 3 und 16 Jahren teilnehmen, bei denen eine Leukämie oder ein anderes Krebsleiden diagnostiziert wird. Bei den Kindern wird möglichst bald nach Diagnose des Krebsleidens eine umfassende neuropsychologische Untersuchung durchgeführt.

Kontrolluntersuchungen finden in regelmässigen Abständen statt und nach Therapieende in jährlichen Abständen.

Allen Patienten, bei denen zu irgendeinem Zeitpunkt Auffälligkeiten gefunden werden, bieten die Therapeuten dann verschiedene Hilfestellungen für eine gezielte neuropsychologische Rehabilitation an. Die Patienten durchlaufen dabei ein kognitives Trainingsprogramm, eine Neuropsychologin vermittelt ihnen altersgerechte Lern- und Gedächtnisstrategien, die helfen, v.a. Gedächtnisdefizite im Alltag zu kompensieren und sie berät die Eltern und Lehrpersonen.

Bis heute wurden 150 Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose ihres Krebsleidens untersucht und ein Grossteil von ihnen hat auch bereits die erste Kontrolluntersuchung nach Beendigung der Tumortherapie durchlaufen. Ca 30 Patienten haben die Rehabilitation mit dem kognitiven Trainingsprogramm erfolgreich absolviert.

Sowohl bei der Untersuchung der Patienten als auch beim Trainingsprogramm haben die Projektleiter eine weitestgehende Standardisierung des Vorgehens angestrebt, um im weiteren Verlauf eine wissenschaftliche Evaluierung zu ermöglichen. Die sehr positiven Erfahrungen der Patienten und die Resultate des Projektes wurden an vielen nationalen und auch internationalen wissenschaftlichen Tagungen vorgestellt und stiessen auf grosses Interesse. (Heinks T et al. Journal of Cognitive Neuroscience 2013; Margelisch K et al. Neuro-Oncology 2014). Ein ausführlicher wissenschaftlicher Artikel über die Ergebnisse wurde kürzlich veröffentlicht (Margelisch et al. Pediatr Blood Cancer 2015)

Wie wertvoll dieses Angebot der Rehabilitation für die betroffenen Kinder und Jugendlichen ist, bestätigen die zahlreichen Rückmeldungen der Patienten und ihrer Familien.

## **Nachsorge**

Krebskranke Kinder und Jugendliche brauchen nach dem Ende der Behandlung und nachdem die Nachkontrollen in unserer Poliklinik abgeschlossen sind, eine individuelle Nachsorge. Diese ist bis heute in unserem Land – im Gegensatz zur Krebsbehandlung und den Nachkontrollen – nicht oder noch nicht standardisiert. Sie basiert in den meisten Zentren auf der individuellen Einschätzung und persönlichen Erfahrung der behandelnden Ärzte. Um allfällige Spätfolgen der Krebskrankheit oder der Therapie frühzeitig zu erkennen und wenn nötig behandeln zu können, muss bei den Nachsorgekontrollen speziell danach gesucht werden.

Die Berner Stiftung für krebskranke Kinder und Jugendliche konnte im Jahr 2012 – dank einer grosszügigen Spende durch den LionsClub Muri – ein Nachsorgeprojekt realisieren und bis Ende 2012 den ersten Teil auch abschliessen. Für alle Patienten, die ihre Nachkontrolle in der Klinik beendet haben, wird seither mit einer speziellen Datenbank und in einem aufwändigen Verfahren ein „Reisepass für die Nachkontrollen“ erstellt, ein Plan also, für die im Laufe ihres weiteren Lebens nötigen Kontrolluntersuchungen. Damit wird sichergestellt, dass die Nachsorge endlich standardisiert erfolgen kann, gemäss Evidenz-basierten Richtlinien, die von einem hochdotierten Expertengremium sorgfältig erarbeitet wurden.

Der Nachsorgeplan wird mit den Patienten beim Abschlussgespräch während einer ihrer letzten Konsultationen in der Kinderklinik besprochen und im Abschlussbericht für den nachbehandelnden Arzt festgehalten, neben der genauen Diagnose und der durchgeführten Behandlung.

Seitdem dieses Angebot bekannt geworden ist, wenden sich immer mehr ehemalige Patienten/ Patientinnen an die Poliklinik für krebskranke Kinder mit der Bitte, für sie einen Nachsorgeplan auszuarbeiten. Um diese Pläne zu erstellen, die Datenbank laufend an die neuen Therapien anzupassen und die Übergabe der Patienten sorgfältig zu begleiten, braucht die Abteilung in den kommenden Jahren einen Oberarzt in einer 20% Anstellung, mindestens so lange bis der Aufwand regulär abgegolten wird. Denn standardisierte Nachsorgepläne geben den Patienten nicht nur Sicherheit, sie schützen sie auch vor unnötigen oder zu häufig durchgeführten Untersuchungen und helfen damit auch, Gesundheitskosten zu senken.