

# **Jahresbericht 2021**

## **der Berner Stiftung**

### **für krebskranke Kinder und Jugendliche Bern**

Die Berner Stiftung für krebskranke Kinder und Jugendliche Bern hat im vergangenen Jahr 2021 erneut mehrere Forschungsprojekte an der Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie finanziell unterstützt.

#### **Die «Brainfit» Studie - Train your brain**

Die Hauptresultate der Brainfit-Studie zur Wirksamkeit eines kognitiven und sportlichen Trainings wurden 2020 publiziert (Benzing et al. 2020). Seither sind dank der Unterstützung der Berner Stiftung für krebskranke Kinder und Jugendliche viele weitere wichtige Arbeiten über die Kognition (Siegwart et al. 2020), die Hirnstruktur (Spitzhüttli et al. 2021a), die zerebralen Netzwerke (Spitzhüttli et al. 2021b) und zur Beziehung zwischen Sportmotorik, körperlichem Selbstkonzept und der Lebensqualität (Benzing et al. 2021) von Kindern nach Krebserkrankung entstanden. In den letzten Monaten folgten neue erkenntnisreiche Arbeiten aus der Brainfit-Studie.

So konnten wir an 30 Kinder nach Krebserkrankung (ohne ZNS-Beteiligung) Abweichungen des Arbeitsgedächtnisnetzwerkes aufzeigen, welche vor allem bei Aufgaben mit hohen Anforderungen zu beobachten waren (Siegwart et al. 2021). Diese Daten weisen darauf hin, dass sogar bei Kinder mit einer Krebserkrankung ohne zerebrale Beteiligung langfristige neuronale Veränderungen kognitiver Netzwerke zu beobachten sind.

Ein wichtiges Nebenprodukt der Brainfit-Studie ist eine Arbeit, bei welcher wir nachweisen konnten, dass MRI Untersuchungen mit Kindern nicht so belastend sind, wie die Kantonale Ethikkommission aktuell annimmt. Angst und Stress während der MRI-Untersuchung waren auf einem tiefen Niveau und bei verschiedenen Patientengruppen nicht ausgeprägter als bei gesunden Kindern (Everts et al. 2021). Diese Arbeit zeigt, dass MRI Untersuchungen im Rahmen von Forschungsprojekten bedenkenlos durchgeführt werden können.

Unsere jüngste Arbeit aus der Brainfit-Studie zeigte eine enge Beziehung zwischen motorischen Fähigkeiten und Exekutivfunktionen (Benzing et al. 2022). Interessanterweise wird die Beziehung zwischen Koordination und Kraft bei Kinder nach Krebserkrankung durch

die Schulleistung mediert. Diese Resultate sind für die zukünftige Entwicklung sportlicher Interventionsprogramme für Kinder nach Krebserkrankung von zentraler Bedeutung.

Heute arbeiten wir im Rahmen der Brainfit-Studie an den Analysen des zerebralen Blutflusses und dessen Beziehung zur Kognition bei Kindern nach einer Krebserkrankung. Erste Resultate zeigen einen veränderten zerebralen Blutfluss bei Kinder nach Krebs und ein anderes Entwicklungsmuster als bei Gesunden. Daneben erforschen wir an den Brainfit-Daten die Veränderung neuronaler Parameter (weisse Substanz, zerebraler Blutfluss) vor und nach einem kognitiven Training und einem Sporttraining. Beide dieser laufenden Arbeiten werden dank der Unterstützung der Berner Stiftung für krebskranke Kinder und Jugendliche in den nächsten Monaten beschrieben und hoffentlich noch 2022 publiziert werden.

#### **NEUE PUBLIKATIONEN DER BRAINFIT-STUDIE:**

Benzing, V., Siegwart, V., Anzeneder, S., Spitzhüttl, J., Grotzer, M., Roebbers, C. M., ... & Schmidt, M. (2022). The mediational role of executive functions for the relationship between motor ability and academic performance in pediatric cancer survivors. *Psychology of sport and exercise*, 60, 102160.

Siegwart, V., Steiner, L., Pastore-Wapp, M., Benzing, V., Spitzhüttl, J., Schmidt, M., ... & Everts, R. (2021). The Working Memory Network and Its Association with Working Memory Performance in Survivors of non-CNS Childhood Cancer. *Developmental neuropsychology*, 46(3), 249-264.

Everts, R., Muri, R., Leibundgut, K., Siegwart, V., Wiest, R., & Steinlin, M. (2021). Fear and discomfort of children and adolescents during MRI: ethical consideration on research MRIs in children. *Pediatric research*, 1-4.

#### **WEITERE PUBLIKATIONEN AUS DER BRAINFIT-STUDIE:**

Benzing, V., Eggenberger, N., Spitzhüttl, J., Siegwart, V., Pastore-Wapp, M., Kiefer, C., Steinlin M., Leibundgut, K., Schmidt M. & Everts R. (2018). The Brainfit study: efficacy of cognitive training and exergaming in pediatric cancer survivors—a randomized controlled trial. *BMC cancer*, 18(1), 1-10.

Benzing, V., Spitzhuettl, J., Siegwart, V., Schmid, J., Grotzer, M., Heinks, T., Steinlin, M., Leibundgut K & Everts, R. (2020). Effects of Cognitive Training and Exergaming in Pediatric Cancer Survivors—A Randomized Clinical Trial. *Medicine and science in sports and exercise*, 52(11), 2293.

Siegwart, V., Benzing, V., Spitzhuettl, J., Schmidt, M., Grotzer, M., Steinlin, M., ... & Everts, R. (2020). Cognition, psychosocial functioning, and health-related quality of life among childhood cancer survivors. *Neuropsychological rehabilitation*, 1-24.

Benzing, V., Siegwart, V., Spitzhüttl, J., Schmid, J., Grotzer, M., Roebbers, C. M., Steinlin M, Leibundgut K. & Schmidt, M. (2021). Motor ability, physical self-concept and health-related quality of life in pediatric cancer survivors. *Cancer medicine*, 10, 1860-1871

Spitzhüttl, J. S., Kronbichler, M., Kronbichler, L., Benzing, V., Siegwart, V., Pastore-Wapp, M., Steinlin M., Leibundgut K. & Everts, R. (2021). Impact of non-CNS childhood cancer on resting-state connectivity and its association with cognition. *Brain and behavior*, 11(1), e01931.

Spitzhüttli, J. S., Kronbichler, M., Kronbichler, L., Benzing, V., Siegwart, V., Schmidt, M., Steinlin, M., Leibundgut K. & Everts, R. (2021). Cortical Morphometry and Its Relationship with Cognitive Functions in Children after non-CNS Cancer. *Developmental Neurorehabilitation*, 1-10.

*Die Berner Stiftung für Kinder- und Jugendliche mit Krebs unterstützt die Brainfit Studie mit Personalkosten.*

### **Survivor Sprechstunde – Kooperation am UCI, University Cancer Center Inselspital, Bern – Unterstützung der Erstellung von «Passports for Care®»**

Für den Hausarzt ist es oft sehr schwierig herauszufinden, welche Vorgeschichte ein Survivor hat, um ihn oder sie über die individuellen Risiken richtig zu beraten. Vielfach fehlen die notwendigen Informationen, weil die alten Austrittsberichte oft nicht vollständig sind. In der Nachsorgeklinik am Inselspital wird auf Basis der alten Krankenakten nach vorher definierten Richtlinien («Passport for Care®») einen detaillierteren Überblick über die während der Therapie erfolgten Behandlungen erstellt. Zusätzlich dazu erhält jeder Survivor vor der Nachsorgesprechstunde einen Fragebogen zu körperlichen, psychischen und psychosozialen Problemen. Auf Grund dieser beiden Informationsquellen bestimmt dann ein interdisziplinäres Team aus Onkologen und Internisten, welche Basisuntersuchungen für den Patienten notwendig sind, und welche Untersuchungen zusätzlich gemacht werden müssen. Diese finden dann in Kombination mit Gesprächen am eigentlichen Sprechstundentag in der Klinik statt. Alle Untersuchungsergebnisse und spezifische Empfehlungen zu potentiellen Risiken werden in einem detaillierten Bericht zusammengefasst, der an den Patienten und den behandelnden Arzt geht. Jeder Survivor erhält abschliessend seinen individuellen «Passport for Care®», der die erhaltenen Therapien zusammenfasst und individuelle Empfehlungen darüber abgibt, welche – möglicherweise geschädigten – Organe regelmässig kontrolliert werden müssen. Diese Informationen sind auch elektronisch auf der Survivor-Homepage des «Passport for Care®» erfasst und jederzeit für den Patienten zugänglich.

*Die Berner Stiftung für Kinder- und Jugendliche mit Krebs unterstützte die Erstellung des «Passport for Care» für Survivor mit Personalmitteln.*

### **Swiss WD 2022 Fever monitoring Study**

Bei dieser Studie handelt es sich um ein patienten-orientiertes, klinisches Forschungsprojekt, durchgeführt als eine multi-zentrische randomisierte Interventionsstudie, welche der Leitung von Dr. Eva Brack der Abteilung für Pädiatrische Hämatologie/Onkologie konzeptioniert und mit Pilotstudien bereits vorbereitet wurde. Im Rahmen der Pilotstudien konnten grundlegende

Erfahrungen im Bereich der Hardware (Testung verschiedener wearable devices - WD), der Datenqualität und –aufarbeitung, sowie der Patientenzufriedenheit und ihrer Bedürfnisse bei der kontinuierlichen Patientenüberwachung sammeln. Fünf Zentren haben ihre Mitarbeit bei der Patientenrekrutierung zugesagt. Die Gesamtlaufzeit der Studie ist mit etwa 39 Monaten berechnet.

*Die Berner Stiftung für Kinder- und Jugendliche mit Krebs unterstützt die Vorbereitung der WD 2022 Fever monitoring Study mit Personalkosten.*

## **Laborforschung – zwei Projekte zur Verbesserung von Therapien der kindlichen Sarkome**

Pädiatrische Sarkome machen etwa 15% der pädiatrischen Krebserkrankungen aus. Sie zeigen oft ein sehr aggressives Verhalten mit einer frühen Tendenz zur Entwicklung von Metastasen. Obwohl mit den derzeitigen Behandlungsschemata, einschliesslich Chirurgie und Chemotherapie, gute Ansprechraten erzielt werden können, ist die Rückfallrate im Allgemeinen hoch, mit einer extrem schlechten Prognose. Die aggressiven Chemotherapien, die zur Bekämpfung von Rückfällen benötigt werden, haben eine erhebliche Toxizität, die späte Nebenwirkungen hervorruft, eine wichtige Komplikation in der pädiatrischen Onkologie.

Im ersten Projekt versuchen wir Nanopartikel zu entwickeln, welche Krebsmedikamente zielgerichtet in die Sarkomzellen bringen. Nanopartikel sind chemische Formulierungen welche bewirken, dass die lokale Wirkstoffkonzentration im Tumorgewebe erhöht werden: sie werden mit Molekülen an der Oberfläche ausgestattet, die ermöglichen, dass sie selektiv in pädiatrischen Sarkome aufgenommen werden. [Dzhangar Dzhumashev, PhD Student, hat dafür ein Selektionsverfahren entwickelt, und Moleküle identifiziert, die sehr stark an Rhabdomyosarkom binden. Diese hat er an der Oberfläche von Liposomen gekoppelt, und gezeigt, dass diese sehr stark und selektiv an Rhabdomyosarkom Zellen binden. Die Resultate wurden an internationalen Meetings vorgestellt.](#)

[F3-mediated targeting of nucleolin as a promising approach for drug delivery to rhabdomyosarcoma at the Controlled Release Society 2021 Virtual Annual Meeting July 25 - July 29, 2021](#)

[Development of effective ligands for liposomal targeted drug delivery in rhabdomyosarcoma "International Online Symposium on Phospholipids in Pharmaceutical Research" on September 14, 2021.](#)

In einem zweiten Projekt soll die «CAR-T cell therapy», welche für die Behandlung von Leukämien und Lymphomen bereits eingesetzt wird, für pädiatrische Sarkome entwickelt

werden. Für diese neuartige Immuntherapie hat Andrea Timpanaro, PhD Student, zunächst die Tumorzelle detailliert charakterisiert: die Oberflächeneigenschaften, d.h. die Antigene an der Membran, identifiziert und überprüft, ob sie spezifisch für die Sarkome bei Kindern sind. Er hat dann für dieses Eiweissmolekül ein Antikörper selektiert, und dieser anschliessend in einem Expressionssystem kloniert. Nach der Klonierung wurde der Expressionsvektor in T-Zellen eingebracht. Diese CAR-T Zellen haben sehr starke und spezifische Aktivität gegen Rhabdomyosarkom Zellen gezeigt. Diese werden jetzt in präklinische Modelle getestet.

Mit diesen Resultaten hat Andrea Timpanaro den Preis für die «Beste Präsentation in translationale Forschung» am Forschungstag der Kinderklinik Bern am 19. Oktober 2021 gewonnen.

*Die Berner Stiftung für Kinder- und Jugendliche mit Krebs unterstützt die beiden Projekte mit der Übernahme von Personalkosten und Materialkosten.*

### **Krebsprädisposition – Etablierung einer Sprechstunde und eines Registers**

Krebs im Kindesalter ist ein grosser Schock für Patienten und ihre Familien und erfordert eine schwere, langfristige Behandlung. Heutzutage ermöglichen Behandlungsoptionen, dass die meisten Kinder geheilt werden. Leider neigen Kinder, die an einer Krebserkrankung gelitten haben dazu, im Laufe ihres Lebens erneut an Krebs zu erkranken. Ein zweiter Krebs ist die häufigste Todesursache nach Genesung von einem ersten Krebs im Kindesalter. Eine erbliche Veranlagung für Krebserkrankungen könnte diese erneute Erkrankung erklären. Aus diesem Grunde muss die Nachsorge von Kindern und Erwachsenen mit einer Prädisposition nach einer Krebserkrankung im Kindesalter besonders angepasst werden. So kann eine zweite Krebserkrankung so früh wie möglich erkannt und frühzeitig folgemindestens behandelt werden. Biologische Anzeichen (z. B. Hautveränderungen), angeborene Probleme (z. B. Herzfehler) oder die Familienanamnese können eine Veranlagung zu Krebserkrankungen erkennen lassen. Deshalb sollten sich Menschen mit bestimmten Merkmalen einem Gentest unterziehen.

In der Abteilung Pädiatrische Hämatologie und Onkologie wurde eine Sprechstunde in Kooperation mit der Humangenetik für Kinder und deren Familien mit Prädispositionssyndromen eingerichtet. Parallel dazu soll ein Schweizweites Register für diese sehr seltenen genetischen Diagnosen eingerichtet werden.

*Die Berner Stiftung für Kinder- und Jugendliche mit Krebs unterstützt dieses Projekt mit der Übernahme von Personalkosten.*