



Berner Stiftung für krebskranke
Kinder und Jugendliche

Jahresbericht 2024

der Berner Stiftung für krebskranke Kinder und Jugendliche





Die Berner Stiftung für krebskranke Kinder und Jugendliche Bern hat im vergangenen Jahr 2024 erneut mehrere Forschungsprojekte an der Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie des Inselspitals finanziell unterstützt. Der folgende Jahresbericht gibt einen detaillierten Einblick in die verschiedenen Forschungsprojekte.

Identifizierung und Validierung von Zielstrukturen für die Immuntherapie von Hochrisiko-Wilms Tumoren

Ziel des Projektes ist es, neue Angriffspunkte für die Immuntherapie des Wilms Tumors (WT) zu finden. Derzeitige Therapien erzielen gute Ergebnisse, können aber langfristig zu Nebenwirkungen führen. Hochrisiko-Subtypen des WT (blastemreich, anaplastisch) haben eine schlechte Überlebensrate und erfordern innovative Ansätze.

Immuntherapien, insbesondere die CAR-T-Zelltherapie, haben hier grosses Potenzial. CAR-T-Zellen zeigen bei der Behandlung hämatologischer Malignome bemerkenswerte Erfolge, aber die Behandlung solider Tumoren hinkt hinterher. Dies ist zum Teil darauf zurückzuführen, dass es keine idealen tumorspezifischen Targets gibt. Dafür ist die Identifikation weiterer Zielmoleküle nötig, die konsistent und bevorzugt auf Tumorzellen exprimiert werden.

Um dieses Ziel zu erreichen, sollen spezifische Oberflächen-Targets für Hochrisiko-WT identifiziert und validiert werden. Dabei werden umfassende RNA-Expressionsprofile und Proteomik integriert, um Ranglisten geeigneter Oberflächenproteinen zu erstellen. Gegen die am höchsten eingestuft neuen Targets sollen Single-Domain-Antikörpern isoliert werden, und durch die Entwicklung von CAR-T-Zellen validiert werden. Dies umfasst die Auswahl von Antigen-bindenden Domänen für CAR-Konstrukte und die Prüfung der Aktivität von CAR-T-Zellen in den etablierten Modellen. Repräsentative präklinische in-vitro Modelle für WT sollen etabliert werden um Co-Kulturmodellen von primären 2D- und 3D-WT-Kulturen (WT-Sphäroid und Organoid-Kulturen) mit verfügbaren CAR-T-Zellen zu testen.

Mit diesem Projekt wollen wir das Verständnis der Wilms Tumor-Biologie verbessern, neue Angriffspunkte für Immuntherapien identifizieren, entsprechende CAR-T-Zell-Konstrukte entwickeln und damit die personalisierte Therapie für Hochrisiko-Wilms Tumoren vorantreiben, um die Behandlungsergebnisse für betroffene Kinder zu verbessern. Die Protokolle für die Kultivierung von Sphäroiden als Modell für Hochrisiko blastema WT wurden im Labor von Prof. Gessler und Dr. Jenny Wegert an der Uni Würzburg gelernt. Lena Tschirner verbrachte 2 Wochen im Labor, wo sie von Dr. Jenny Wegert in die Protokolle eingeführt wurde. Anschliessend brachte Lena Tschirner Zellen von zwei Verschiedene Patienten nach Bern. Die Kultur Protokolle wurden in Bern etabliert, und die Sphäroide kultiviert, amplifiziert, und wieder eingefroren.

Die Expression von zwei mögliche Zielproteine (GPC3 und CD276/B7-H3) wurde mittels FACS auf einzelne Zellen aus den in Bern kultivierten Steroiden gemessen, und beide Rezeptoren zeigten eine deutliche Expression. Dies ist sehr wichtig, denn diese WT Tumoren können jetzt als Modell dienen um die Versuche zu etablieren um die CAR T Zellen Aktivität gegen WT Sphäroiden zu messen.

Lena Tschirner wurde in der Herstellung von CAR T Zellen von PhD Studentin Caroline Piccard eingeführt. Das Protokoll ist komplex und viele Variablen beeinflussen die Qualität des Produktes. Um Erfahrung zu sammeln, hat Lena Tschirner mit der Herstellung von CAR T Zellen gegen CD276/B7-H3 angefangen. Sie wird drei verschiedene CAR-Konstrukte bzgl. Ihrer Avidität und zytotoxischen Aktivität vergleichen. In erste in vitro Versuche gegen Rhabdomyosarkoma Zellen konnte Sie schon zeigen, dass die von Ihr generierten CAR T Zellen am gewünschten Ziel aktiv sind.

Sonstige Aktivitäten: Lena Tschirner hat zusammen mit Stenija Anton Joseph die BSKKJ im Rahmen einer Spendenübergabe vertreten, bei der Sie die Ziele und den Zweck den Schülern erläutert haben.

Die nächsten Schritte werden sein:

- Die Isolation von Oberfläche Proteine aus Sphäroiden sein, und deren Analyse mittels Massen Spektrometrie. Hierfür muss das Protokoll für die Isolation von Einzelzellen und von Plasma Proteine optimiert werden
- Die Etablierung von quantitativer Analyse von Zelltod für die Zytotoxische Test von CAR T Zellen. Im Gegensatz zu adhärenzte Rhabdomyosarkoma Zellen, es ist nicht möglich mit Expression eines Reporter Gens wie Luciferase die Anzahl sterbender Zellen genau zu messen. Dazu wird ein Reporter System basierend entweder auf Zellmetabolismus (Chromogenes Substrat) oder auf Beladung mit einem «Cell-tracking dye» (Farbstoff) und spektrophotometrische Quantifizierung etabliert. Wenn es in Sphäroidkulturbedingungen zu lassen, werden wir die Zytotoxizität via „live-imaging“ quantifizieren.

Publikationen:

Graduate School of Cellular and Biomedicals sciences (GCB) angemeldet seit 15.12.2024

Die Berner Stiftung für krebskranke Kinder und Jugendliche unterstützt das Projekt mit Personalkosten und Reisekosten zum Austausch mit dem Projektpartner.

Ewing Sarkome – Etablierung und Analyse von Tiermodellen

Hochrisikosarkome stellen einen ungedeckten klinischen Bedarf dar, für den noch keine wirksame Behandlung verfügbar ist. Dies betrifft verschiedene Entitäten der Ewing-Tumorfamilie, darunter das metastasierte und rezidierte Ewing-Sarkom sowie das kürzlich neu klassifizierte CIC-translozierte Sarkom. Grosse Hoffnungen werden in die Präzisionsmedizin gesetzt, um den klinischen Verlauf dieser Fälle zu verbessern. Aufgrund ihrer gering veränderten Mutationslandschaft ist die genetische Analyse dieser Tumoren jedoch nur bedingt für die Therapiesteuerung von Nutzen. Eine mögliche Alternative stellt die Ex-vivo-Medikamenten-Empfindlichkeitsprüfung von patienteneigenen Tumorzellen zur Identifizierung von wirksamen Medikamente im Einzelfall dar. Da dieser Ansatz von einer ausreichenden Zellzahl abhängt, ist in der Regel die Expansion von Tumorzellen aus kleinen Biopsien Voraussetzung. In diesem Projekt haben wir Ex-vivo-Kulturbedingungen etabliert, um Ewing- und CIC-DUX4-Sarkome als Tumoroide zu vermehren. Unter diesen Bedingungen behalten die Zellen ihre genetischen und funktionellen Eigenschaften bei und stellen «Tumoravatare» dar, die für gross angelegte Arzneimitteltests geeignet sind.

Wir konnten zeigen, dass das Medikamentenscreening dieser Tumore mit einer grossen Medikamentensensitivitätsbibliothek nicht nur den bekannten globalen Unterschied in der Medikamentensensitivität zwischen dem relativ empfindlichen Ewing-Sarkom und dem hochresistenten CIC-DUX4-Sarkom zeigte, sondern auch eine aussergewöhnliche Abhängigkeit der CIC-DUX4 Sarkom von Mcl1.

Sowohl die genetische als auch die pharmakologische Hemmung von Mcl1 verursacht die schnelle Induktion von Apoptose in den CIC-DUX4-Sarkomzellen und hemmte das Tumorwachstum in einem Xenotransplantatmodell in vivo. Mcl1 stellt daher ein potenzielles neues therapeutisches Ziel für das CIC-DUX4-Sarkom dar.

Insgesamt unterstreicht unsere Proof-of-Concept-Studie die Machbarkeit einer co-klinischen Medikamentenempfindlichkeitsprüfung für einzelne Sarkom Patienten und legt nahe, dass prospektive Tests zur Bewertung des klinischen Nutzens äusserst gerechtfertigt und nötig sind.

Das Manuskript wird gerade von den Co-Autoren geprüft und demnächst eingereicht.

Die Berner Stiftung für Kinder- und Jugendliche mit Krebs unterstützt dieses Projekt mit der Übernahme von Materialkosten. Im Jahr 2024 lief diese Finanzierung aus. Das Projekt wird auf andere Weise weiterfinanziert.

Swiss Wearable Device – Projekt für da Monitoring von Fieber in Neutropenie

Bei pädiatrischen Krebspatienten kann als schwerwiegende Komplikation der Chemotherapie Fieber in Neutropenie (FN) auftreten, was eine sofortige Behandlung mit Breitbandantibiotika erfordert. Eine kontinuierliche Temperatur und Vitalparameterüberwachung könnte jedoch eine frühere Erkennung von FN und eine schnellere Behandlung ermöglichen, was Komplikationen und Antibiotikagaben reduzieren könnte. Leider gibt es bei pädiatrischen Krebspatienten bisher keine klinischen Studien, die dies untersucht haben.

Uns als Berner Forschergruppe, interessiert nun vor allem, den Nutzen einer kontinuierlichen Fieber- und Vitalparameterüberwachung bei Kindern und Jugendlichen, die sich einer Chemotherapie unterziehen, zu untersuchen und zu bewerten, um herauszufinden, ob so mögliche Komplikationen im Rahmen einer FN Episode durch schnelleres Handeln reduziert werden könnten. Aus diesem Grund haben wir, unterstützt unter anderem von der «Berner Stiftung für das Krebskranke Kind» eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Überlegenheitsstudie konzipiert, die darauf abzielt dies zu untersuchen.

Vorab haben wir jedoch vorbereitend schon zwei Pilotstudien durchgeführt, mit dem Ziel, die Machbarkeit einer kontinuierlichen Fieber- und Vitalparameterüberwachung bei Kindern und Jugendlichen unter Chemotherapie mit zwei verschiedenen tragbare Geräte (CORE® und Everion®) zu untersuchen und mögliche Stolpersteine frühzeitig zu erkennen. Anhand dieser Pilotstudien konnte wir zeigen, dass eine kontinuierliche Fieber- und Vitalparameterüberwachung sehr gut möglich ist und die tragbaren Geräte von den Kindern gut toleriert werden. Ermutigt durch diese positiven Ergebnisse, konnten wir nun die bevorstehende „Swiss 2024 Fever Monitoring Study“ ausarbeiten, welche im Frühling 2025 beginnen soll. Zudem konnten wir die nötigen Gelder einwerben und eine eigene Plattform für die Studie mitentwickeln.

Konkret wollen wir mit der Studie, als primäres Studienziel den Einsatz einer kontinuierlichen Fieberüberwachung (CFM) mit oder ohne automatische Fieberwarnungen (je nach Studienarm), welche an die Eltern gesendet werden sobald Fieber detektiert wird untersuchen. Dafür müssen die Patienten/innen nach Möglichkeit die kleinen tragbaren Geräte kontinuierlich während ihrer Neutropenie Phasen tragen. Die Studie wird in mehreren Schweizer Zentren durchgeführt und soll die Wirksamkeit dieser automatischen Fieberwarnungen evaluieren, indem die Dauer der intravenösen Antibiotikabehandlung als primärer Endpunkt gemessen wird.

Sekundäre Ziele untersuchen die Sicherheit und Wirksamkeit der Fieberüberwachung und der Fieberwarnungen, einschließlich der Anzahl falscher und verpasster Fieberwarnungen sowie die empfundene Belastung dieser Überwachung der Teilnehmer. Insgesamt sehen wir ein minimales Risiko einer Patientenbelastung durch falsche Fieberwarnungen oder unangenehmen Tragekomfort der kleinen tragbaren Geräte.

Wir sind davon überzeugt, dass der potentieller Nutzen eines frühzeitigen Erkennens und Behandeln von Fieber, was das Risiko von Komplikationen verringern könnte überwiegt und hoffen dies mit unserer geplanten Studie zeigen zu können.

Die Berner Stiftung für Kinder- und Jugendliche mit Krebs unterstützt das Projekt mit Personalkosten. Im Jahr 2024 lief diese Finanzierung aus. Das Projekt wird auf andere Weise weiterfinanziert.

Survivor Sprechstunde – Erstellung von «Passports for Care®»

Erwachsene, die als Kinder oder Jugendliche an Krebs erkrankt waren, kämpfen oft mit Spätfolgen ihrer Erkrankung und der damaligen Behandlung. Um sie bestmöglich zu unterstützen, erhalten die sogenannten Survivors in Bern einen Passport for Care®. Dieses Dokument fasst auf ein bis zwei Seiten zusammen, welche onkologische Therapie die betroffene Person erhalten hat – einschließlich Diagnose, eingesetzter Medikamente, Operationen, Bestrahlungen und möglicher Stammzelltransplantationen. Zusätzlich enthält der Passport konkrete Empfehlungen für die langfristige Nachsorge, basierend auf den aktuellen Leitlinien der Children's Oncology Group.

Seit Ende 2023 gibt es eine neue Version dieser Leitlinien (Version 6.0), und im Frühjahr 2024 wurde an der Berner Inselgruppe EPIC als neues Klinikinformationssystem eingeführt. Bisher konnten wir die Empfehlungen für über 85 Patientinnen und Patienten an die aktualisierte Version anpassen und ins EPIC übertragen, sodass keine wichtigen Informationen verloren gehen. Trotz dieser strukturierten Nachsorgeempfehlungen stossen viele Hausärztinnen und Hausärzte an ihre Grenzen – sie haben oft nicht die nötigen Ressourcen, um Survivors optimal zu betreuen. Daher bieten wir in unserer Nachsorgesprechstunde spezialisierte Untersuchungen durch erfahrene Internistinnen sowie verschiedene Fachärztinnen und Fachärzte an, darunter Expertinnen und Experten für Augenheilkunde, Dermatologie, Kardiologie und Psychoonkologie. In ausführlichen Beratungsgesprächen (mindestens 60 Minuten pro Termin) geht es sowohl um die bisherigen Behandlungen als auch um empfohlene Vorsorgemassnahmen für die Zukunft. Unsere Erfahrung zeigt, dass die meisten Survivors dieses Angebot sehr gerne annehmen. Die Erstellung eines Passport for Care® ist jedoch zeitaufwendig – pro Person dauert dies etwa 4-6 Stunden. Epic hat dies bisher (noch) nicht vereinfacht. Jährlich sollten weiterhin mindestens 30 neue Patientinnen und Patienten in die Nachsorge kommen. Zusätzlich gibt es Kinder unter 18 Jahren, deren Krebstherapie so lange zurückliegt, dass keine Nachsorgeempfehlungen der Therapiestudien mehr bestehen. Auch für sie erstellen wir einen Passport for Care®, um in der Kinderklinik eine leitliniengerechte Vorsorge zu ermöglichen. Die Kosten werden momentan als Gutachten Kategorie C abgerechnet.

Die Organisation der Nachsorgesprechstunde ist aufwendig, und leider übernehmen die Krankenkassen nur etwa 50-60% der Kosten. Daher sind wir auf Drittmittel angewiesen. Dank der engagierten Arbeit von Frau Marinela Bayha, Dr. Eva Maria Tinner, der Unterstützung der Berner Stiftung für krebskranke Kinder und Jugendliche sowie einem kleineren Beitrag des Vereins Bärgeüf kann unser Angebot weiterhin bestehen. Unsere Nachsorgesprechstunde wurde in einer von All. Can Schweiz in Auftrag gegebenen Studie als eines von nur vier herausragenden Leuchtturmprojekten in der Krebsnachsorge gewürdigt.

Unsere Nachsorgesprechstunde für ehemalige krebskranke Kinder und Jugendliche wird seit Herbst 2018 erfolgreich in der allgemeininternistischen Poliklinik des Inselspitals durchgeführt. Trotz zweier Wechsel in der internistischen Leitung konnte das Angebot ohne Unterbrechung weiterbestehen. 2024 wurden trotz Planungsflaute im Frühjahr aufgrund der EPIC-Einführung und personeller Veränderungen im Koordinationsteam 104 Survivors gesehen.

Anfangs war die Sprechstunde so konzipiert, dass alle Basis- und Zusatzuntersuchungen sowie das Aufklärungsgespräch an einem einzigen Termin stattfanden. Allerdings reichten die finanziellen Mittel nicht aus, um dieses Modell langfristig aufrechtzuerhalten.

Deshalb wurde der erste Termin inzwischen auf zwei Konsultationen aufgeteilt:

- Erste Konsultation: Anamnese (Erhebung der Krankengeschichte) und körperliche Untersuchung, mit Fokus auf die individuellen Empfehlungen aus dem Passport for Care®.
- Zweite Konsultation: Spezialisierte Untersuchungen, Blutentnahme und ausführliches Aufklärungsgespräch.

Eine große Herausforderung bleibt die unzureichende Finanzierung durch das aktuelle ambulante Tarifsysteem. Die notwendige Koordination und die umfangreiche Vor- und Nachbereitung der Termine – also Arbeiten, die in Abwesenheit der Patientinnen und Patienten erfolgen – werden darin nicht angemessen berücksichtigt. Solange sich das Tarifsysteem nicht ändert, bleiben solche spezialisierten Sprechstunden finanziell unterversorgt und sind weiterhin auf Drittmittel angewiesen. Von Anfang an haben wir eine Kohortenstudie gestartet, um die gesundheitlichen Probleme, die Lebensqualität, die Wünsche der Survivors und ihr Feedback wissenschaftlich auszuwerten. Leider konnten wir bisher keine Forschungsgelder von größeren Institutionen wie der Krebsliga oder der Universität Bern für dieses Projekt gewinnen. Trotzdem setzen wir unsere Arbeit fort: Mit inzwischen über 150 Teilnehmenden planen wir, die gesammelten Daten weiter auszuwerten und wertvolle Erkenntnisse für die zukünftige Nachsorge zu gewinnen.

Publikation:

STinner EME, Dogan O, Boesing M, Roser K, Michel G, Minder AE, Maier S, Bayha M, Affolter H, Baumgartner C, Meienberg F, Kuehni C, Rössler J, Wertli MM, Leuppi JD. Characteristics and feedback of adult survivors of childhood cancer seen in Swiss comprehensive follow-up clinics led by general internists: a prospective cohort study. BMJ Open. 2024 Jul 11; 14(7):e081823. doi: 10.1136/bmjopen-2023-081823. PMID: 38991689; PMCID: PMC11284864.

Kull CE, Vifian L et al. A prospective cohort study on the trajectory of health-related quality of life in adult childhood cancer survivors attending a follow-up care program. Scientific Reports, currently minor revisions Tinner EME. Bedeutung der lebenslangen Nachsorge nach Krebserkrankungen. InFo Hämatologie + Onkologie 2024;27(11); weiteres Paper in Arbeit

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

Laborforschung – Neue Therapien für kindlichen Sarkome

Targeted liposomal drug delivery for pediatric rhabdomyosarcoma

Die Rückfallrate für Rhabdomyosarkoma ist im Allgemeinen hoch und mit einer 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. In diesem Projekt entwickeln wir Liposomen, welche Krebsmedikamente zielgerichtet in die Sarkom Zellen bringen. Liposomen sind Formulierungen aus Lipiden, welche bewirken, dass die lokale Wirkstoffkonzentration im Tumorgewebe erhöht werden, und die systemische Konzentration verringert wird. Liposomen werden mit Molekülen (Peptide, Antikörper) an der Oberfläche ausgestattet, die ermöglichen, dass sie selektiv in pädiatrischen Sarkomen aufgenommen werden. Moleküle, die sehr stark an Rhabdomyosarkom binden, wurden durch neue entwickelte verfahren selektiert. Die Wirksamkeit der neu entwickelten Nanopartikeln werden in vitro und in vivo, in einem orthoptischen Rhabdomyosarkoma Maus Modell getestet. In vivo wird die Biodistribution von Krebsmedikamente gemessen, sowie die Therapeutische Wirksamkeit getestet.

Moleküle (Peptide) wurden identifiziert, die sehr stark an Rhabdomyosarkom binden [Dzhumashev et al. Cancers 2022]. Die Formulierung von Liposomen, die mit den selektierten Molekülen modifiziert sind, sowie die Beladung der Liposomen mit Vincristin wurden optimiert. Diese binden sehr stark und selektiv an Rhabdomyosarkom Zellen. Stenija Anton Joseph hat am Anfang ihre Arbeit die Experimente für die Revision des Papers durchgeführt [Dzhumashev, D., Anton-Joseph S et al. Eur J Pharm Biopharm 2023].

Jetzt, soll die Bioverteilung diese Liposomen in einem orthoptischen Rhabdomyosarkoma Mouse Modell getestet werden, mit und ohne Blutgefässe "Normalisierung" durch anti-VEGF Antikörper. Es ist bekannt, dass Tumor Blutgefässe undicht sein können, da die sehr schnell wachsen. Diese Undichtigkeit kann die Akkumulation von Nanopartikeln in Tumoren bevorzugen, ein Phänomen der als "Enhanced Permeability and Retention Effect" (EPR) bekannt ist. Es ist aber umstritten, ob das EPR-Effekt auch in Patienten, oder im gleichen Ausmass, wie in Maus Modelle vorkommt. Deswegen werden wir die Tumor Blutgefässe mittels antiangiogenetischer Therapie «normalisieren», um die Akkumulation von Liposomen in den Tumoren unter Bedingungen zu untersuchen, die näher an Tumoren in Patienten sind. Dafür haben wir schon die experimentellen Bedingungen optimiert und die optimale Dosis von Bevacizumab (anti-VEGF) und Zeitpunkt für die Infusion von Liposomen bestimmt. Diese Experimente werden bestimmen, ob die neu entwickelte gezielte Liposomen eine Erhöhung von Vincristin in RMS-Tumoren bewirken können, und ob diese vom EPR-Effekt abhängig ist. Sollte keine Erhöhung von Vincristin im RMS-Tumoren beobachtet werden, wir werden die Formulierung von Liposomen weiterentwickeln und die Zusammenwirkung vom Serum Proteinen mit Liposomen untersuchen (sog. Protein Corona). Diese können nämlich eine grosse Wirkung auf die Bioverteilung haben.

Als paralleles Projekt, werden wir in Zusammenarbeit mit Frank Perez und Sandrine Moutel vom Institut Curie Nanobodies gegen zwei neue Oberfläche Proteine, die eine grosse Spezifität für Rhabdomyosarkom zeigen: JAM3 und MEGF10. Dafür hat Stenija Knockouts Rhabdomyosarkom Zellen durch CRISPR/Cas9 erzeugt. Diese werden für die Selektion und Validierung von Nanobodies eingesetzt. Diese Nanobodies können an der Oberfläche von Liposomen gebunden werden, und sollen die selektive Ansammlung von Liposomen in Rhabdomyosarkom befördern.

Publikationen:

Dzhumashev D, Anton-Joseph S, Morel VJ, Timpanaro A, Bordon G, Piccand C, et al. Rapid liposomal formulation for nucleolin targeting to rhabdomyosarcoma cells. Eur J Pharm Biopharm 2023;194:49-61. 10.1016/j.ejpb.2023.11.020.

Posters Presentations

- Controlled Release Society – Local Chapter Meeting DeChAt 2025, 13.2-14.2.25, Bern.
- DBMR Research Day 2024 - 3.7.24 Bern
- Cancer Research Network Bern Annual Retreat 10.6.2024,

Oral Presentations

- Progress Report Cancer Research Network Bern (CRNB) 14.11.24
- Kinderklinik Research Day 27.11.24:

Next-generation CAR T cells for treatment of rhabdomyosarcoma

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 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.

In diesen 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 werden zuerst 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. Antikörper gegen diese Eiweissmoleküle werden selektiert, und dieser anschliessend in einem Expressionssystem kloniert. Nach der Klonierung wird der Expressionsvektor in T-Zellen eingebracht.

Die Stärke und Spezifität diesen CAR-T Zellen gegen Rhabdomyosarkom Zellen werden zuerst in vitro getestet. Die besten werden dann in präklinische Modelle getestet. Soll der Erfolg nur partiell sein, werden die CAR-T Zellen verbessert werden, um die Effizienz zu steigern. Mehrere Rezeptoren können gleichzeitig gezielt werden, um die Tumorzellen Heterogenität zu kompensieren; oder die CAR-Konstrukte können modelliert werden, um eine starke und dauernde Aktivität von CAR-T Zellen zu erreichen; die Barrieren, die von Tumorzellen gegen Immunzellen produziert werden müssen identifiziert und zerstört werden.

Durch «surface proteomics» haben wir eine Reihe von bekannte und neue RMS-spezifische Oberflächenmoleküle identifiziert [Timpanaro et al. *Int J Mol Sci* 2024]. CAR T Zellen gegen CD276/B7H3 und FGFR4 wurden produziert und in vitro charakterisiert (insgesamt 24). Die besten wurden in vivo in einem orthoptischen RMS-Mausmodell getestet. Drei verschiedenen Ziellinien wurden eingesetzt. CD276 CAR T Zellen konnten Rh4 Tumoren vollständig eliminieren, ein beeindruckendes Ergebnis. FGFR4 CAR T Zellen konnten Tumorstadium nur verlangsamen. Leider konnte das Wachstum von RD und JR RMS-Tumoren nur leicht verlangsamt werden. Eine Kombination von CD276 und FGFR4 wurde auch getestet, aber kein synergistischer Effekt konnte beobachtet werden. Die Anzahl Oberfläche Moleküle wurde genau quantifiziert, die zeigte eine starke Korrelation zwischen Anzahl Oberfläche Moleküle und CAR-Aktivität in vivo.

Caroline Piccand hat diese CAR-Konstrukte optimiert, um die bestmögliche Aktivität zu erreichen. Neue CAR gegen L1CAM und FGFR4 wurden entwickelt, und deren in vivo Verteilung und Persistenz mittels Biolumineszenz in vivo untersucht. Die Aktivität von CAR T Zellen gegen Rhabdomyosarkom soll mittels logic-gated Ansatz verbessert werden (IF-BETTER) indem L1CAM-CAR und CD276-ohne CD3 signalling domain coexpressiert werden. Dazu, next-generation CARs, die proteolytische Enzyme co-exprimieren, werden entwickelt, um die dicke extrazelluläre Matrix von Rhabdomyosarkoma für CAR T Zellen besser zugänglich zu machen. Hier, wird FGFR4 als synthetischer Notch Rezeptor exprimiert um die Expression von Kollagenasen zu induzieren (synNotch).

Publikationen:

Timpanaro A, Piccand C, et al. *Int J Mol Sci* 2023;24:2601. 10.3390/ijms24032601.

Timpanaro A*, Piccand C*, et al. *J Exp Clin Cancer Res* 2023;42:293. 10.1186/s13046-023-02838-3

**shared co-authorship*

Oral presentations

- SPOG SSPHO Scientific Meeting 21-22.6.24: "Improvement of CAR T cell potency against low-density targets like L1CAM and FGFR4 in rhabdomyosarcoma"
- Kinderklinik Research Day 27.11.24: "Improvement of CAR T Cell Efficacy Against Low-Density Targets in Rhabdomyosarcoma"

Poster

- Annual AACR Meeting 2024 - San Diego, CA, doi: 10.1158/1538-7445.am2024-4015

Die Berner Stiftung für krebserkrankte Kinder- und Jugendliche unterstützt das Projekt mit der Übernahme von Personal- und Materialkosten.

Krebsprädisposition – Erkennung und Behandlung von Patienten mit erblicher Veranlagung zu Krebs

Krebsprädispositionssyndrome (KPS) sind vererbare genetische Krankheiten, die das Risiko der Krebsentstehung durch spezifische Genveränderungen erhöhen und für etwa 10-15 % der Krebsfälle im Kindesalter verantwortlich sind. Spezialisten können ein KPS bei einem Kind aufgrund verschiedener Hinweise vermuten, darunter körperliche Auffälligkeiten, gehäuftes oder frühes Auftreten von Krebs in der Familie, die Art des Tumors und molekulare Auffälligkeiten der Tumoren. Kinder mit KPS haben ein hohes Risiko für mehrere unterschiedliche Tumoren in ihrem Leben. In einer von uns in der Schweiz durchgeführten Studie haben wir berechnet, dass das Auftreten von Zweittumoren nach überstandener Kinderkrebserkrankung bei Patienten mit KPS nach 20 Jahren 23% betrug, verglichen mit 2,7% ohne KPS, was einer Erhöhung des Risikos um das zehnfache ist. Im klinischen Alltag werden KPS jedoch häufig nicht erkannt. Dies kann sich negativ auswirken, da die Erkennung von KPS mit anschliessender Tumorüberwachung zu einer besseren Behandlung, Tumor-Früherkennung und Beratung führt und andere Familienmitglieder mit KPS identifizieren kann.

Forschungsgruppe «Prädispositionssyndrome»: Wir haben verschiedene Forschungsprojekte zum Thema «Veranlagung zu Krebs im Kindesalter» entwickelt. Das Ziel dieser Forschungsprojekte ist, die Erkennung von Patienten mit einer Veranlagung zu verbessern und die Betroffenen in diesen Prozess enger einzubinden. Die Erforschung von KPS und ihre Auswirkungen auf Tumoren und insbesondere Zweittumoren ist ein wichtiges Ziel der aktuellen Forschung. Unsere Forschungsgruppe hat eine Europäische Studie durchgeführt die die aktuellen Ansätze bei der Abklärung und Betreuung von Patienten mit Prädispositionen untersucht (SCOPE, European Survey on Cancer Predisposition Syndromes). Hierzu erhielten Kinderonkolog:innen drei Fragebögen online, um die Betreuung von Kinderkrebspatienten mit genetischen Erkrankungen zu erforschen. Ein weiteres Ziel unserer Forschung ist die Entwicklung eines Algorithmus zur besseren Abschätzung, welche Patienten eine weitere Abklärung auf ein KPS brauchen. Hier sollen insbesondere auch die Patienten und ihre Familien direkt einbezogen werden (QUOCCAS, QUestionnaire On Congenital CANcer Signs through Self-Assessment). Schliesslich werden schweizweite Daten analysiert, um besser abschätzen zu können, welche Patientengruppen ein erhöhtes Risiko für Zweittumoren haben. Hierzu werden Daten der Forschungsgruppe Kinderkrebs an der Universität Bern verwendet (Leitung: Prof. Dr. Claudia Kuehni, MD MSc).

Sprechstunde «Prädispositionssyndrome»: Um genetische Ursachen von Kindern mit Krebs zu untersuchen und Patienten mit solchen Erkrankungen zu betreuen, ist ein spezialisiertes und interdisziplinäres Team nötig. Dazu haben wir eine Expertengruppe und Sprechstunde aufgebaut. Bei Nachweis eines KPS brauchen die Familien Beratung und einen Betreuungsplan, wie Tumoren früh erkannt werden können.

Forschungsgruppe «Prädispositionssyndrome»: Die Forschungsgruppe «Veranlagung zu Krebs im Kindesalter» umfasst die enge Zusammenarbeit mit der Humangenetik des Inselspitals (Prof. Christiane Zweier), der Biobank BaHOP in Genf (Prof. Marc Ansari), des Instituts für Sozial- und Präventivmedizin der Uni Bern (Prof. Claudia Kuehni) und der Forschungsgruppe Kinderkrebs der Uni Luzern (Prof. Gisela Michel). Wir arbeiten eng mit Zuzana Tomasikova zusammen die als Patientenvertreterin in den Projekten hilft. Die talentierte PhD Studentin Jakica Cavar, MSc wurde 2023 dank der BSKKJ rekrutiert und wird nun von einem Krebsliga Grant bezahlt. Aktuell analysieren wir die Daten des Forschungsprojekts SCOPE (European Survey on Cancer Predisposition Syndromes). Wir konnten 183 Onkolog:innen aus 21 Ländern einschliessen. Als wichtige Erkenntnis ist festzuhalten, dass die Hälfte der Expert:innen die validierten Screeninginstrumente nicht kennen und sich bei der Beratung und Betreuung von Patient:innen mit KPS unsicher fühlen. Dies ist auch deshalb erstaunlich, weil >50% der Teilnehmer:innen >10 Jahre Berufserfahrung hatten. Das Projekt wurde mit Unterstützung der International Society of Paediatric Oncology Europe (SIOPE) entwickelt.

Aktuell führen wir zur Erarbeitung von Empfehlungen Diskussionsrunden im Delphi Verfahren durch. Wir haben zudem ein kompetitives Forschungsprojekt entwickelt (QUOCCAS), das durch die Schweizer Krebsliga unterstützt wird (KLS-5992-08-2023, 11/2023). Wir haben ein Vorgehen entwickelt, bei dem die Patient:innen im Mittelpunkt stehen und so den Ärzt:innen eine wichtige Hilfestellung bei der Erkennung von KPS geben. Zudem bieten wir allen Teilnehmenden die Möglichkeit einer genetischen Untersuchung an. Das Protokoll wurde mit unseren Kolleg:innen erarbeitet und die Datenbank zur Sammlung der Informationen wird vorbereitet. Wir werden nun die Ethikeinreichung vornehmen und planen, noch in diesem Jahr ersten Patient:innen einzuschliessen.

Prädispositionssprechstunde: Seit 2021 wurde eine spezialisierte Sprechstunde für Kinder und Familien mit einer Veranlagung zu Krebs (KPS) in der Kinderklinik des Inselspitals aufgebaut. Unter der Leitung von Dr. Nicolas Waespe, MD PhD, und in Zusammenarbeit mit der Humangenetik wurde ein Angebot zur Abklärung und Betreuung von Patienten mit erblichen Ursachen einer Krebserkrankung geschaffen. Ein onko-genetisches Board wurde gebildet, das sich regelmässig trifft, um die Resultate der Abklärungen zu besprechen. Wir bieten die Prädispositionssprechstunde monatlich an und es werden so über 40 Patienten mit genetischen Erkrankungen regelmässig betreut. Daneben konnte eine Vielzahl von Patienten im Rahmen der Sprechstunde und auch ausserhalb auf das Vorhandensein einer genetischen Erkrankung abgeklärt werden. Es besteht ein grosser Bedarf an diesem Angebot, das wir fortführen werden. Dr. Waespe ist auch Vorsitzender der nationalen (SSPHO Cancer Predisposition Working Group) und Mitglied des Boards der intl. Gruppe zu diesem Thema (SIOPE Host Genome Working Group). Dieses Jahr wurde unter der Leitung von Dr. Waespe das jährliche Treffen der intl. Gruppe in Bern durchgeführt, an dem 112 Teilnehmer:innen aus 24 Ländern teilnahmen, inkl. Kanada, Russland und Finnland.

Publikationen:

„Genetic testing for childhood cancer predisposition syndromes: Controversies and recommendations from the SIOPE Host Genome Working Group meeting 2022“ (Bakhuizen JJ, ... Waespe N; EJC Paediatric Oncology. 2024;4)

Geplant sind folgende Publikationen:

- *SCOPE, European Survey on Cancer Predisposition Syndromes (Stand: Resultataufarbeitung)*
- *QUOCCAS, QUestionnaire On Congenital CAncer Signs through Self-Assessment: Study Protocol & Analysis of Performance of the Algorithm (Stand: Projekt kurz vor Ethikeinreichung)*
- *Analyse von existierenden Daten aus der Forschungsgruppe Kinderkrebs (Stand: Projekt in Ausarbeitung)*

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

Laborforschung – Wilms-Tumoren

Wilms-Tumor (WT) ist der zweithäufigste Bauchraumtumor und häufigste Nierentumor bei kleinen Kindern. Obwohl viele Kinder zunächst gut auf die Behandlung ansprechen, kommt es in ca 15% der Fälle zu einem Rückfall. Ein entscheidender Faktor für das Therapieversagen könnte die Tumormikroumgebung sein, die nicht nur aus Krebszellen, sondern auch aus medikamenten-resistenten Zellen, Blutgefässen, Bindegewebszellen, Immunzellen und anderen unterstützenden Zellen besteht. Ein besseres Verständnis dieser Komponenten und ihrer Rolle bei Tumorwachstum und Resistenz ist entscheidend für die Entwicklung neuer Therapien.

Diese Studie zielt darauf ab, die Tumormikroumgebung von Wilms-Tumoren zu kartieren, um Marker zu identifizieren, die Prognosen vorhersagen können. Es werden verschiedene Tumorstadien, -typen sowie Gewebeproben von rückfälligen oder metastasierenden Tumoren untersucht. In einer Pilotstudie stamme die Gewebeproben von der Universität Bern und im nächsten Schritt aus einer grossen Kinder-Nierentumorbank in Deutschland, die Daten von über 1.800 Patienten enthält. Um viele Proben effizient zu analysieren, nutzen wir eine spezielle Technik (Next-Generation Tissue Microarrays, ngTMA), mit der bis 34 Tumورproben mit einem Durchmesser von 2mm auf einem einzigen Objekträger untersucht werden können. Wir wählen Proben aus die verschiedenen Risikogruppen und Krankheitsverläufe. Mithilfe verschiedener Technologien charakterisieren wir die Tumorumgebung dieser verschiedenen Proben.

Ein in situ Transkriptionsanalyse wird eingesetzt, um einzelne Zellen innerhalb der Tumormikroumgebung detailliert zu untersuchen und die Expression von bis zu 6.000 Genen zu kartieren. Parallel planen wir auch Immunfluoreszenz und immunhistochemische Färbungen um Proteine darzustellen. Durch die detaillierte Untersuchung der WT-Tumorumgebung hoffen wir, besser zu verstehen, welche Zelltypen zum Rückfall und zur Medikamentenresistenz beitragen. Die Erkenntnisse könnten helfen, genauere Prognosen für Patienten zu stellen und neue Therapieansätze zu entwickeln.

Die Berner Wilms-Tumor (WT)-Kohorte von 2014 bis 2024 umfasst 21 Patienten, davon haben 13 Patienten einen gültigen general consent. Die Verwendung von Gewebe aus dieser Kohorte stellt sicher, dass die ethische Genehmigung für die Durchführung von Tissue-Microarrays bereits durch die zu Beginn der Therapie eingeholte Generaleinwilligung vorliegt. Die 13 Patienten unterscheiden sich deutlich bezüglich Tumor Stadium, histologischer Subtyp, Rezidiv und Metastasenstatus.

Im Rahmen der Diagnostik werden die verschiedenen eingebetteten Regionen der Wilms-Tumoren in der Makroskopie markiert. Von allen Patienten, die eine gültige Einwilligungserklärung („informed consent“) gegeben haben, habe ich die histologischen Schnitte der einzelnen Paraffinblöcke unter dem Mikroskop durchgesehen und die interessantesten Tumorböcke ausgewählt.

Med. pract. Mafalda Trippel, Pathologin am Institut für Gewebemedizin, hat die Gewebeschnitte ebenfalls mitbeurteilt und. Anschließend liess ich die histologischen Schnitte einscannen.

Für die Herstellung von ngTMA habe ich verschiedene Tumorregionen ausgewählt, darunter:

- a) gesundes kortikales Nierengewebe,
- b) verschiedene histologische Subtypen (stromal, blastemal, epithelial, anaplastisch),
- c) Gewebebereiche, in denen sowohl gesundes als auch tumoröses Gewebe zu sehen ist.

Im Moment habe ich die Auswahl für die ngTMAs getroffen. Im nächsten Schritt werde ich die Regionen vom Referenzpathologen für Nierentumoren Prof. C. Vokuhl überprüfen lassen. Danach lasse ich die ngTMAs herstellen und charakterisiere die ersten 3 Slides mit insgesamt 102 Tumorregionen der 13 Patienten mit räumliche Transkriptionsanalyse und Proteinanalyse. Mit Hilfe bioinformatischer Analysen kann die räumliche Anordnung der einzelnen Zelltypen sowie deren Aktivationsstatus, aktive Signalwege dargestellt werden. Die Arbeitshypothese ist, dass sich Fälle mit Rezidiven und Metastasen von niedrig gradigen Tumoren in der Tumormikroumgebung und Aktivität von Signalwegen unterscheiden.

Public outreach: Im Rahmen des Kinderkrebstages wurde ich gebeten, meine Sicht der klinischen Arbeit in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie und der Grundlagenforschung zu schildern.

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

Psychologin – Psychoonkologie

Im Rahmen der durch die Berner Stiftung für krebskranke Kinder und Jugendliche finanzierte Stelle arbeite ich zu 25% als Psychoonkologin in der pädiatrischen Onkologie im Inselspital. Seit meinem Arbeitsstart im September 2024 wurden 19 neu an Krebs erkrankte Kinder im Inselspital aufgenommen. Davon habe ich bei sechs Familien die Begleitung im Rahmen der Bezugspsychologin übernommen. Zudem habe ich einen Vater nach Versterben seines Kindes begleitet, Untersuchungen (wie zB. MRI) supportiv begleitet und Ferienvertretungen meiner beiden Arbeitskolleginnen übernommen. Zu meiner Arbeit gehören ebenfalls die regelmässige Teilnahme an interdisziplinären Rapporten. Zusätzlich konnte ich eine Fortbildung im Bereich der pädiatrischen Onkologie besuchen (Tagung der Psychosoziale Arbeitsgemeinschaft in der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (PSAPOH) in Frankfurt im Herbst 2025).

Als Psychoonkologin begleite ich an Krebs erkrankten Kinder sowie ihre ganze Familie während den Monaten der Therapie sowie bei Bedarf auch nach Therapieabschluss. Das Angebot ist aufsuchend und niederschwellig. Es finden regelmässige Kontakte im Rahmen des stationären Aufenthaltes sowie auch nach Bedarf ambulante Gespräche statt. Das Angebot reicht von Spieltherapie, Begleitung bei Arztgesprächen und Untersuchungen bis zu Gesprächspsychotherapie.

Mit dem aktuellen Stelletat von 125% gelingt es die Bedürfnisse der Patienten und ihrer Familien, sowie des Behandlungsteams deutlich besser zu Versorgen. Die Versorgung kann nun durchgängig während der gesamten Woche stattfinden und auch die Urlaube der einzelnen Teammitglieder können besser abgefangen werden. Zudem entstehen deutlich weniger Überstunden im psychosozialen Team, was zu zusätzlich zur einer konstanteren Versorgung beiträgt und keine Kompensationen erzeugt in Zeiten von hohem Behandlungsbedarf.

Die Einarbeitungsphase konnte erfolgreich abgeschlossen werden. In der Folge wurde die Ausweitung des Angebots der Psychoonkologie, insbesondere im ambulanten Bereich sowie für Kinder krebskranker Eltern, in Angriff genommen. Dieses erweiterte Angebot hat sich in der Praxis bewährt und wird gut angenommen. Dank der personellen Entwicklung kann mittlerweile die gesamte Woche behandlungsmässig abgedeckt werden. Zudem ist eine lückenlose Urlaubsvertretung gewährleistet, und der Überstundenbestand des psychosozialen Teams konnte auf ein angemessenes Maß reduziert werden. Aktuell wird die Überführung der zusätzlich geschaffenen Stellenprozente in den festen Stellenetat der Kinderklinik geprüft. Ziel ist es, diese im festen Stellenbudget zu verankern, um die begonnene Arbeit langfristig fortführen und weiterentwickeln zu können.

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

Palliative Care-Auto

Dem pädiatrischen Palliativteam wurde von einer Stiftung ein Auto inkl. Servicekosten zur Verfügung gestellt, um Hausbesuche bei Kindern mit lebenslimitierenden, insbesondere onkologischen Erkrankungen unkomplizierter durchführen zu können. Die Berner Stiftung für krebskranke Kinder und Jugendliche übernimmt bei Bedarf die Kosten für Vignette, Benzin und Parkplatz.

Die Berner Stiftung für krebskranke Kinder- und Jugendliche unterstützt das Projekt mit Unterhaltskosten. Im Laufe des Jahres 2024 wurde der Parkplatz gekündigt, da das Auto nun beim Allani-Hospiz abgestellt wird.