

Bild 1: Erforschung der Pathogenese von Tumorerkrankungen im Labor-Team der Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation.

Foto: Peter Winandy

Steffen Koschmieder, Carsten Bolm, Tim H. Brümmendorf

# Translationale Tumor-Medizin

Vom Molekül zur individualisierten onkologischen  
Diagnose und Therapie

The diagnosis and treatment of malignant tumors has developed rapidly in recent years. While the diagnosis was made purely histomorphologically until a few years ago, today, molecular genetic findings are often more decisive for therapy than the pure histology of the tumor. But also for the correct diagnosis of a malignant tumor, the molecular genetic analysis is of great importance, since it is often the only evidence for monoclonal growth. The number of potential drugs, in particular the effective substances (agents) developed for so-called "targeted" tumor therapy, has multiplied in recent years. The starting point for this was the development of antibody therapies directed against surface structures of tumor cells. Further specification and deepening of the targeted therapies was finally achieved by defining target structures at the molecular and pathophysiological level

(i.e. tyrosine kinase inhibitors). Each new drug must go through many steps and pass regulatory approval: from the idea of a targeted therapeutic approach to the discovery and development of lead compounds, as well as preclinical analysis in *in vitro* (mostly genetically well-characterized cell lines) and *in vivo* disease models to first-in-man and phase I-III clinical trials. At RWTH Aachen University, we conduct research in numerous institutes and clinics on the development, clinical implementation and improvement of substances for tumor therapy. Involved are institutes of Uniklinik RWTH Aachen and the Faculty of Medicine of RWTH Aachen University, including the Euregio Comprehensive Cancer Center Aachen (ECCA), the Institute of Organic Chemistry and other institutes of the Faculty of Mathematics, Computer Science and Natural Sciences.





Die Diagnose und Therapie von malignen Tumorerkrankungen haben sich in den letzten Jahren rasant entwickelt. Während die Diagnose bis vor einigen Jahren rein histomorphologisch gestellt wurde, erhält die molekulare Charakterisierung einen immer größeren Stellenwert. Die gewebliche Zuordnung eines Tumors zu einem Körperorgan als Basis für eine organzentrierte Therapie wird durch molekular-genetische und funktionelle Klassifikationen ergänzt. Der molekular-genetische Befund ist für die Therapie oft entscheidender als die reine Histologie des Tumors. So ist beim Lungenkarzinom, auch im metastasierten Stadium, die Kenntnis des molekular-genetischen Profils (zum Beispiel EGFR-Mutation, ALK- und ROS-Translokationen) unabdingbar, um die erfolgversprechendste Therapie zu wählen. Aber auch für die korrekte (Erst-)Diagnose eines malignen

Tumors (zum Beispiel an einer untypischen Stelle des Körpers) ist die molekulargenetische Analyse von großer Bedeutung, da sie oft der einzige Schlüssel für den Beweis eines monoklonalen Wachstums ist. Das heißt, dass der Tumor aus einer einzigen Zelle „klonal“ entstanden ist.

Die Auswahl potenzieller Medikamente, insbesondere die zur sogenannten „zielgerichteten“ Tumorthherapie entwickelten wirksamen Stoffe (Agenzien), hat sich in den letzten Jahren vervielfacht. Startpunkt hierzu war die Generierung von Antikörpertherapien, die sich gegen Oberflächenstrukturen von Tumorzellen richteten. Die Leitsubstanz für diese Entwicklung war der monoklonale Antikörper Rituximab, der sich gegen den B-Zell-Antigen CD20 richtet. Er wurde im Jahre 1997 zugelassen und hat die Therapie der malignen Lymphome revolutioniert. Seither wurden

über 30 monoklonale Antikörper für die Therapie von Tumorerkrankungen zugelassen. Eine weitere Spezifizierung und Vertiefung der zielgerichteten Therapien wurde dadurch erreicht, dass Zielstrukturen molekular und auf pathophysiologischer Ebene definiert wurden. Dies bedeutet, dass man die für den Erkrankungsprozess verantwortlichen Gene und die Genprodukte identifizierte und als Ziel der therapeutischen Intervention nutzt. Paradigmatisch hierfür stehen die sogenannten (Tyrosin)-Kinaseinhibitoren mit der Leitsubstanz Imatinib, einem ABL-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI). Der Einsatz von Imatinib hat das Gesamtüberleben von Patienten (Überleben über zehn Jahre) von etwa zehn Prozent Anfang der 1990er Jahre auf aktuell über 80 Prozent verbessert. Seit der Zulassung von Imatinib im Jahre 2001 sind fast 40 neue TKI für die Tumorbehandlung zugelassen worden,





Bild 2: Die Translation, also die Umsetzung präklinischer onkologischer Konzepte in die Klinik, erfolgt durch die enge Vernetzung von „bench“ und „bedside“. Foto: Peter Winandy

zahlreiche weitere TKI befinden sich in der klinischen Prüfung. Da die TKI häufig mehr als eine Tyrosinkinase hemmen, hat sich die Anzahl der Tumor-Arten, die mit den TKI behandelt werden können, durch das sogenannte Re-Purposing (Verwendung eines TKI für ein neues Target) zusätzlich vergrößert. Solche spektakulären Erfolge sind ohne Grundlagenforschung undenkbar. Jedes neue Präparat muss viele Schritte durchlaufen, bis es zur Zulassung kommt: Von der Idee eines zielgerichteten Therapieprinzips über das Auffinden und die Entwicklung von lead compounds sowie präklinische Analysen in vitro (in zumeist genetisch gut charakterisierten Zelllinien) und In-vivo-Krankheitsmodellen bis hin zu den First-in-Man und Phase I-III klinischen Studien. Die Zulassung wird nur von wenigen der ursprünglich entdeckten lead compounds erreicht. In der Regel muss ein solches Molekül chemisch optimiert werden, bis die gewünschte therapeutische Breite erreicht ist. Das heißt, bis das Verhältnis von erwünschten zu unerwünschten Wirkungen maximiert ist und das Medikament sich als wirksam und sicher erweist. Ziel ist immer, durch die chemische Modifikation der lead compound-Substanz eine Erhöhung oder Änderung der Spezifität für eine Zielstruktur – zum Beispiel eine Kinase – zu erreichen, was dann mit einer Verbesserung des Medikamentes einhergeht.

In zahlreichen Instituten und Kliniken der RWTH Aachen beziehungsweise der Uniklinik RWTH Aachen wird an der Entwicklung, klinischen Umsetzung und Verbesserung von Substanzen für die Tumorthherapie geforscht. Beteiligt sind Einrichtungen der Uniklinik RWTH Aachen und der Medizinischen Fakultät der RWTH, zusammenschlossen unter anderem im Euregionalen comprehensive Cancer Center Aachen (ECCA), sowie das Institut für Organische Chemie und weitere Institute der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften.

Derzeit fokussieren sich die Partner auf die Optimierung der verschiedenen Voraussetzungen für die erfolgreiche Translation von innovativen diagnostischen Methoden und therapeutischen Prinzipien in die Klinik. Erfolgreiche Beispiele dieser Umsetzung sind:

Bild 3: Hypothesen aus dem klinischen Alltag in der Tumormedizin können im Forschungslabor überprüft werden.

Foto: Peter Winandy



- Generierung und/oder Optimierung von lead compounds am Lehrstuhl für Organische Chemie II (Bolm) und deren Testung an definierten Tumorzelllinien in Kooperation mit der Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation (Koschmieder, Brümmendorf) [1], am Lehrstuhl für Biochemie und Molekularbiologie (Lüscher) [2] und in der Klinik für Dermatologie und Allergologie (Baron) [3-5]
- Erforschung grundlegender Mechanismen der Dimerisierung von onkogenen Transkriptionsfaktoren wie STAT5 (Müller-Newen, Rossetti) [6]
- Etablierung patientenspezifischer Zellmodelle für die Forschung, insbesondere von induced pluripotent stem cells (iPS-Zellen) (Zenke, W. Wagner) [7, 8]
- Bündelung der onkologischen Forschungsaktivitäten in den IZKF-Verbänden „Myeloproliferative Neoplasien (MPN)“ (Brümmendorf, Koschmieder), „Defining road blocks against liver cancer“ (Lüdde) und „Mesenchymal interactions and fibrogenic signalling in cancer development“ (Weiskirchen, Schemionek)
- Weiterentwicklung der molekularen Diagnostik im 2015 gegründeten „Next generation sequencing (NGS)“-Diagnostikzentrum (Knüchel-Clarke/Gaisa, Weis, Kurth/Eggermann, Brümmendorf/Koschmieder) zur simultanen Detektion von Mutationen in über 200 „hotspots“ in 30 tumorassoziierten Genen [9]
- Definition von Phasenübergängen in prä-malignen Erkrankungen und malignen Tumoren als Kooperation des Joint Research Center for Computational Biomedicine (Schuppert) mit dem Lehrstuhl und der Klinik

für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation [10] und der Klinik für Gastroenterologie, Stoffwechselerkrankungen und Internistische Intensivmedizin (Trautwein, Lüdde)

- Entwicklung neuartiger technischer Systeme für die Verabreichung und molekulare Bildgebung von Tumorthapeutika (Nanomedicine and Theranostics) im Institut für Experimentelle Molekulare Bildgebung (Kiessling, Lammers) [11]
- Weiterentwicklung des Center for Translational and Clinical Research (CTC-A) mit dem 2016 gegründeten Translationszentrum (Schulz, S. Isfort)
- Aufbau einer „Phase I Unit“ und Ausbau der klinischen Studienzentralen mit Schwerpunkt auf früher Therapeutika-Entwicklung und Durchführung von deutlich mehr als 50 aktiven, onkologischen Phase I und II-Studien seit 2012
- Aufbau und Leitung der German Study Group für Myeloproliferative Neoplasien (GSG-MPN) und des GSG-MPN Bioregisters (Koschmieder, Brümmendorf) zusammen mit den Kollegen der Universitäten Ulm (K. Döhner) und Bochum/Minden (Griesshammer)
- Bereitstellung akademischer Infrastrukturen für die multimodale Behandlung und Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Tumorerkrankungen im Euregio comprehensive Cancer Center Aachen (ECCA) (Brümmendorf, Panse)
- Intensive Vernetzung der translationalen Forschungsaktivitäten mit onkologischen Spitzenzentren in der Region (in Form der Erweiterung des Centrum für integrierte Onkologie (CIO) im Verbund der Universitätsklinik

Aachen-Bonn-Köln-Düsseldorf als CIOABCD) sowie transnationale mit den akademischen Zentren in der Euregio (OncoCare-Interreg-Projekt, Aachen-Lüttich-Maastricht) Diese Strukturen und die Vielfalt der beteiligten Disziplinen zeigen das Potenzial für die Umsetzung von Ideen, molekularen und zellulären Netzwerken und frühen antineoplastischen Substanzen in die klinische Anwendung der RWTH Aachen. Dies lässt eine Fortsetzung der rasanten Entwicklung auf dem Gebiet der translationalen Tumormedizin erwarten und wird die patientenzentrierte und individualisierte Tumordiagnostik und -behandlung nachhaltig verbessern.

---

## Autoren

Univ.-Prof. Dr. med. Steffen Koschmieder leitet das Lehr- und Forschungsgebiet Translationale Hämatologie und Onkologie und ist Oberarzt der Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation.

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Carsten Bolm ist Inhaber des Lehrstuhls für Organische Chemie II. Univ.-Prof. Dr. med. Tim H. Brümmendorf ist Inhaber des Lehrstuhls für Innere Medizin (mit dem Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie) und Direktor der Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation.

---

#### Literatur

[1] Lamers P, Buglioni L, Koschmieder S, Chatain N, Bolm C., Benzo[c]isothiazole 2-Oxides: Three-Dimensional Heterocycles with Cross-Coupling and Functionalization Potential. *Adv Synth Catal* 2016 Nov 17; 358(22): 3649-3653.

[2] Hendriks CMM, Hartkamp J, Wiezorek S, Steinkamp AD, Rossetti G, Luscher B, et al., Sulfoximines as ATR inhibitors: Analogs of VE-821. *Bioorg Med Chem Lett* 2017 Jun 15; 27(12): 2659-2662.

[3] Amann PM, Czaja K, Bazhin AV, Ruhl R, Chen XY, Bolm C, et al., Knockdown and pharmacological inhibition of LRAT lead to increased all-trans retinoic acid levels and restore retinoid sensitivity in malignant melanoma cells. *Exp Dermatol* 2013 Mar; 22(3): E41-E41.

[4] Park SJ, Baars H, Mersmann S, Buschmann H, Baron JM, Amann PM, et al., N-Cyano Sulfoximines: COX Inhibition, Anticancer Activity, Cellular Toxicity, and Mutagenicity. *Chemmedchem* 2013 Feb; 8(2): 217-220.

[5] Steinkamp AD, Schmitt L, Chen XY, Fietkau K, Heise R, Baron JM, et al. Synthesis of a Sulfonimidamide-Based Analog of Tasisulam and Its Biological Evaluation in the Melanoma Cell Lines SKMel23 and A375. *Skin Pharmacol Phys* 2016; 29(6): 281-290.

[6] Fahrenkamp D, Li JY, Ernst S, Schmitz-Van de Leur H, Chatain N, Kuster A, et al., Intramolecular hydrophobic interactions are critical mediators of STAT5 dimerization. *Sci Rep-Uk* 2016 Oct 18; 6.

[7] Sontag S, Forster M, Qin J, Wanek P, Mitzka S, Schuler HM, et al. Modelling IRF8 Deficient Human Hematopoiesis and Dendritic Cell Development with Engineered iPS Cells. *Stem Cells* 2017 Apr; 35(4): 898-908.

[8] Lenz M, Goetzke R, Schenk A, Schubert C, Veeck J, Hemeda H, et al., Epigenetic Biomarker to Support Classification into Pluripotent and Non-Pluripotent Cells. *Sci Rep-Uk* 2015 Mar 10; 5.

[9] Kirschner MMJ, Schemionek M, Schubert C, Chatain N, Sontag S, Isfort S, et al., Dissecting Genomic Aberrations in Myeloproliferative Neoplasms by Multiplex-PCR and Next Generation Sequencing. *Plos One* 2015 Apr 20; 10(4).

[10] Brehme M, Koschmieder S, Montazeri M, Copland M, Oehler VG, Radich JP, et al. Combined Population Dynamics and Entropy Modelling Supports Patient Stratification in Chronic Myeloid Leukemia. *Sci Rep* 2016 Apr 6; 6: 24057.

[11] Tsvetkova Y, Beztsinna N, Baues M, Klein D, Rix A, Golombek SK, et al., Balancing Passive and Active Targeting to Different Tumor Compartments Using Riboflavin-Functionalized Polymeric Nanocarriers. *Nano Lett* 2017 Aug; 17(8): 4665-4674.



Bild 4: Die Erforschung potenzieller Zielstrukturen für Tumortherapien erfolgt in enger Kooperation innerhalb der RWTH, beispielsweise in einem Kooperationsprojekt mit dem Institut für Organische Chemie II. Foto: Peter Winandy