

Translational Sarcoma Research Network

Düsseldorf

Frankfurt

Kiel

Münster

München

Tübingen

Ulm



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



Projektträger im DLR

Heribert Jürgens

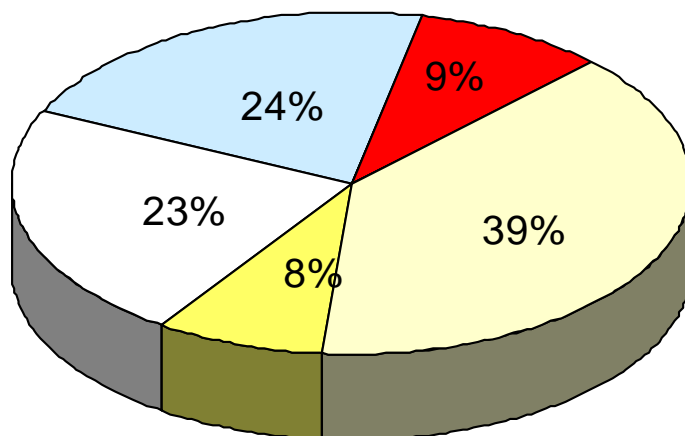
3. TMF-Jahreskongress, Münster, 31. März–1. April 2011



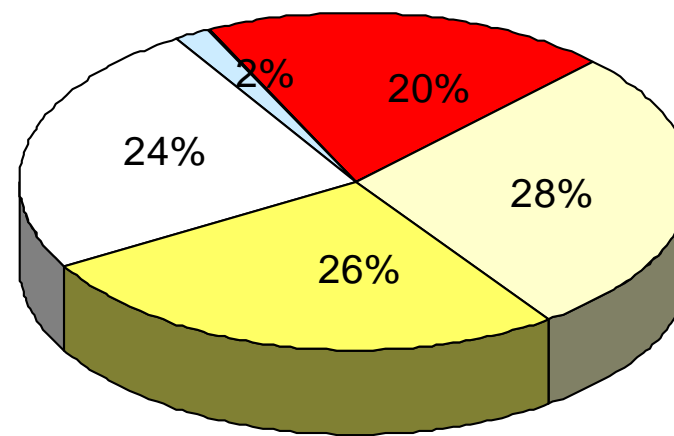


Krebs bei Kindern und Jugendlichen

Alter 0 - 9 J



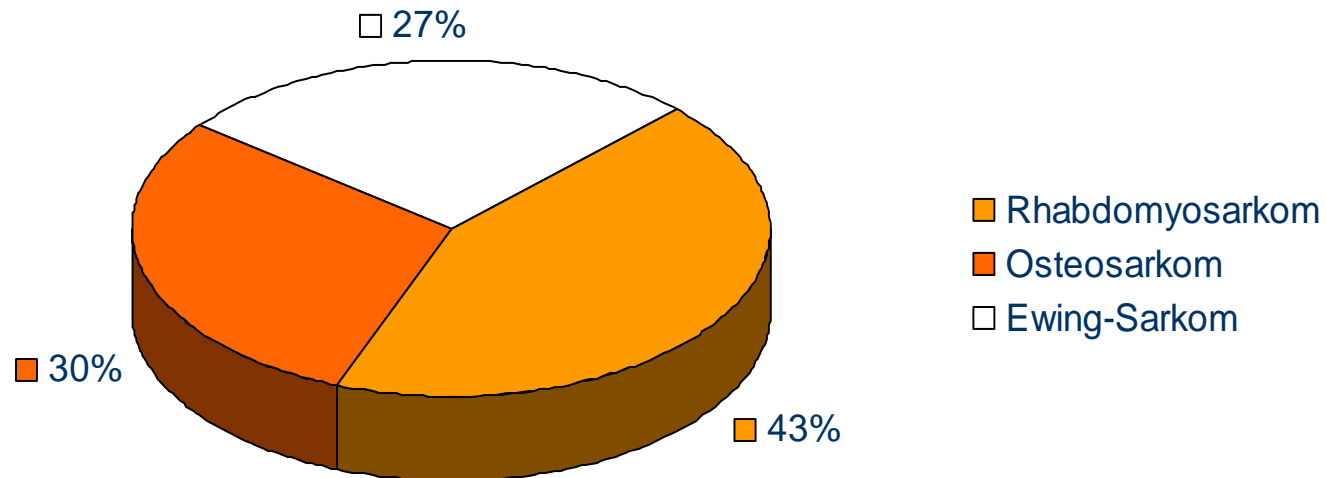
Alter 10 - 14 J



□ Leukämien □ Lymphome □ ZNS-Tumoren □ Blastome □ Sarkome

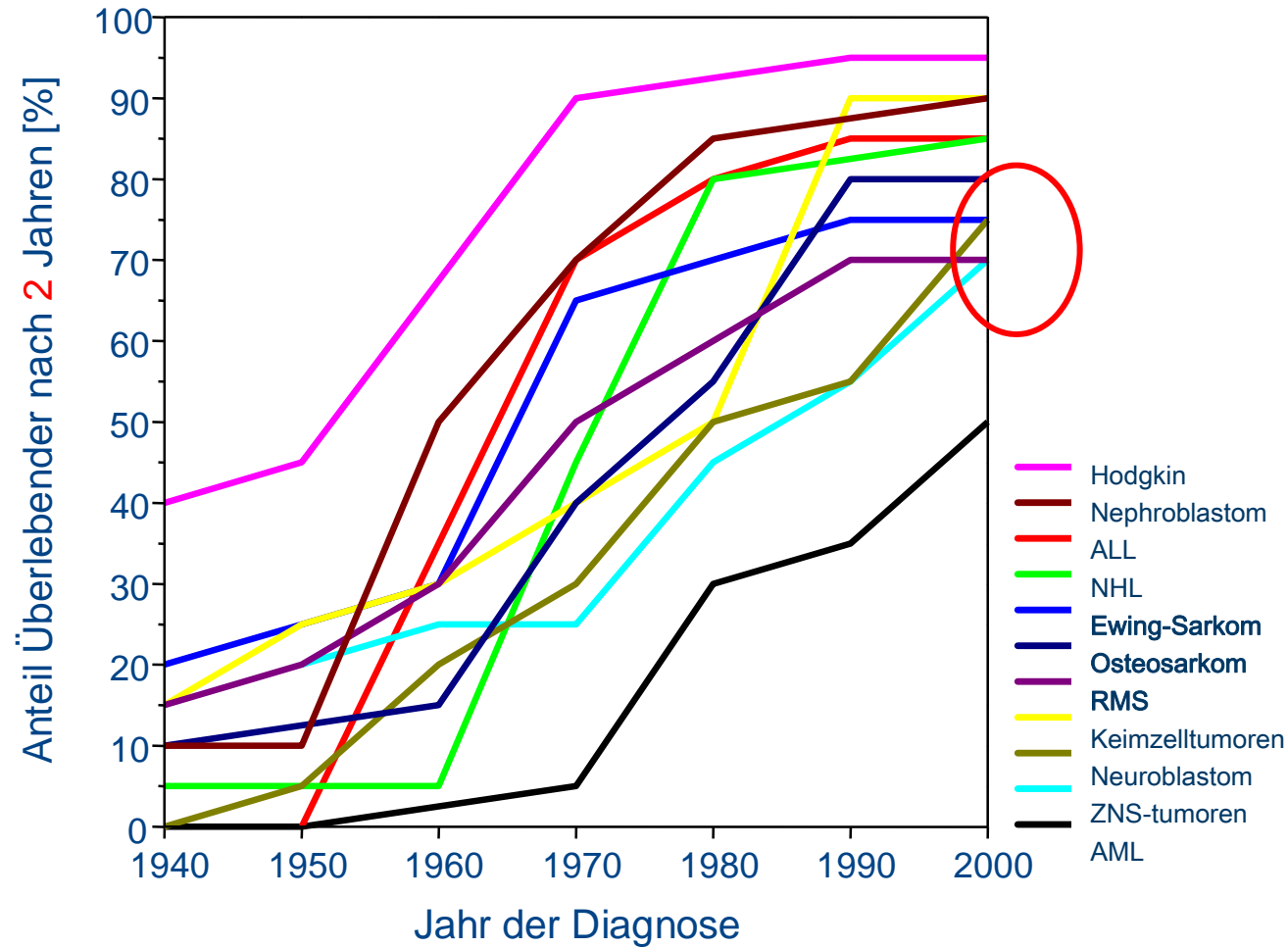


Krebs bei Kindern und Jugendlichen



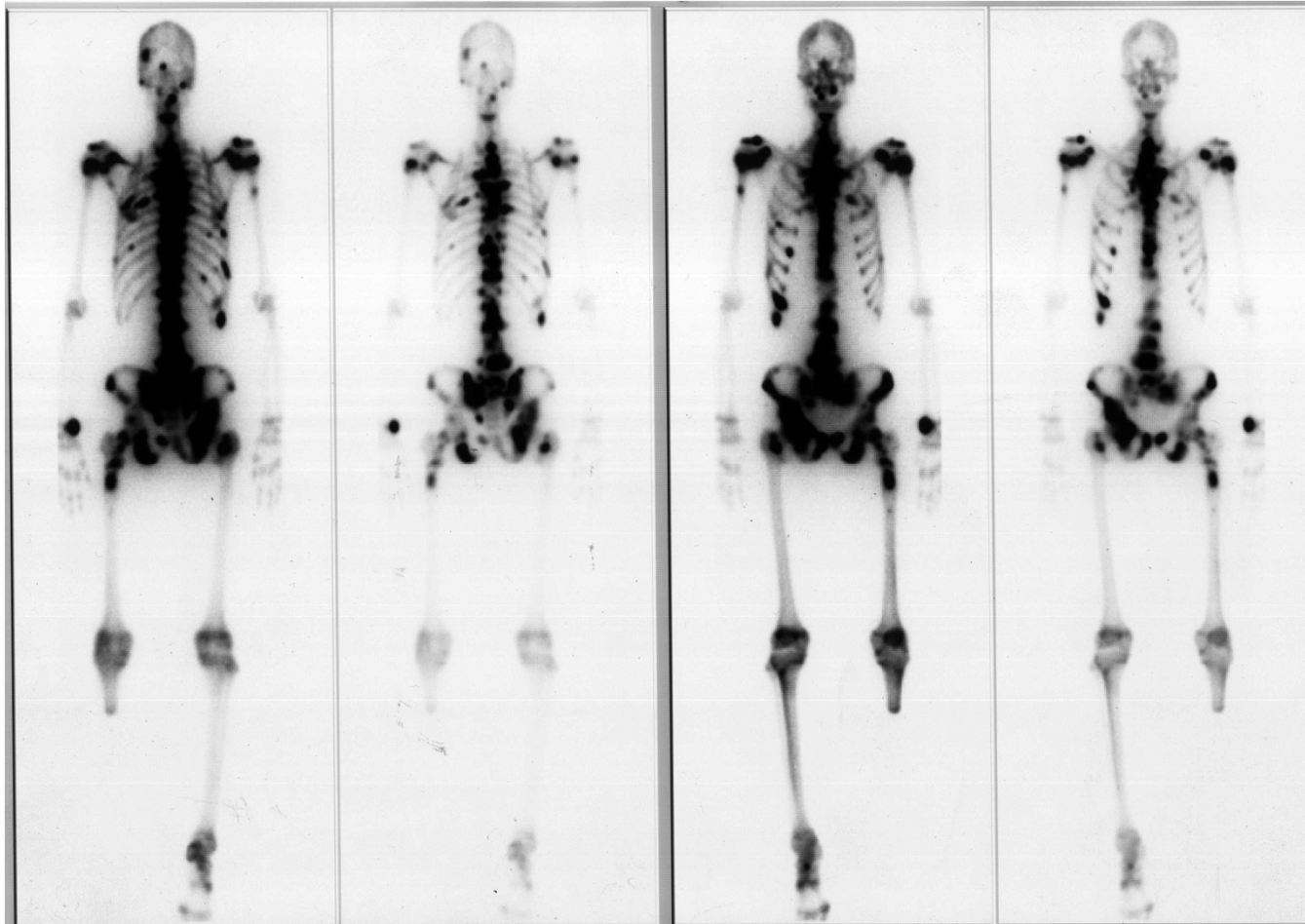


Krebs bei Kindern und Jugendlichen GPOH-Studien





Rezidiv





Überleben nach Rezidiv

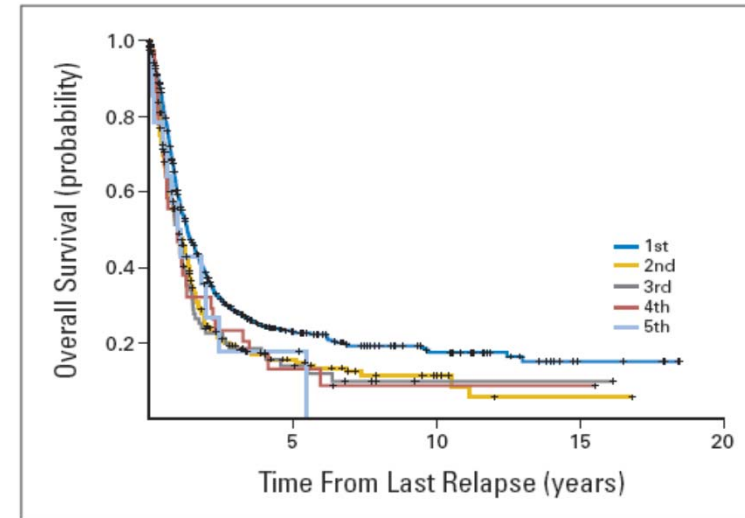
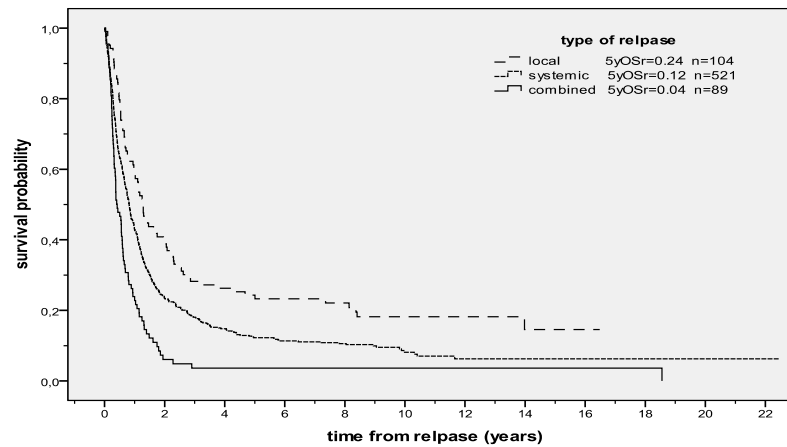
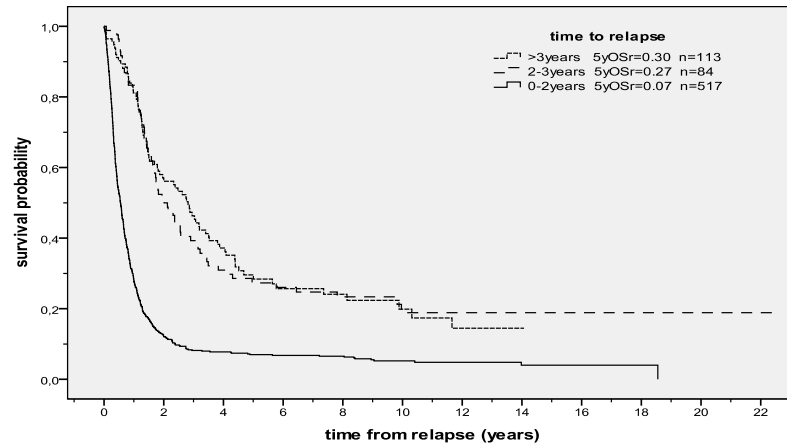


Fig 2. Overall survival according to number of osteosarcoma recurrences (first, n = 576; second, n = 249; third, n = 93; fourth, n = 38; fifth, n = 14). The curve for first recurrences is from Kempf-Bielack et al.²⁰

Stahl et al, PBC, 2011
Bielack et al., JCO, 2009



Ziele des TranSaRNet-Projekts

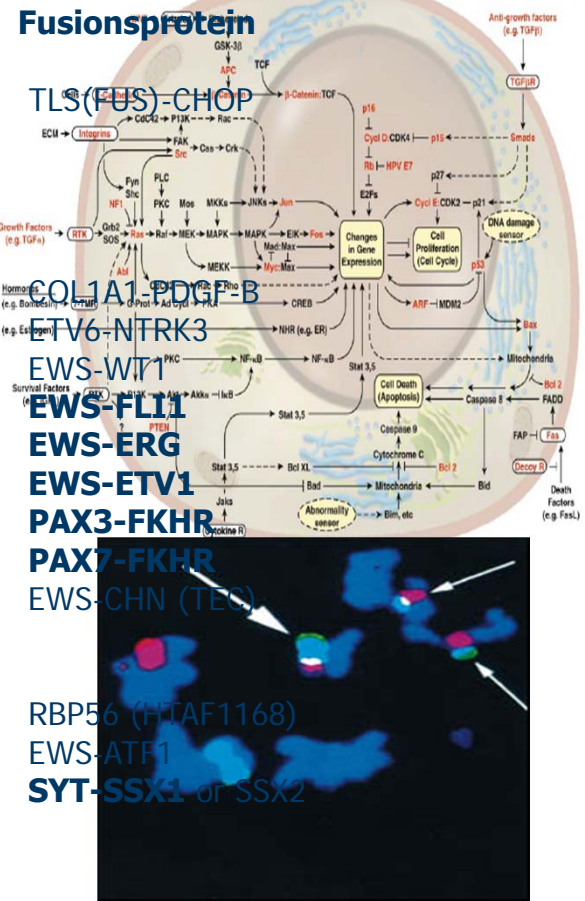
- Registrierung und Auswertung von Verlauf und Ereignissen nach einem ersten Ereignis
- Biobanking
- Auswertung und Validierung neuartiger therapeutischer Targets und prognostischer Faktoren
- Forcierung zellulärer Therapiestrategien



Das Thema: Neue Behandlungsstrategien



Tumor	Translokation
Myxoid/Rundzell-Liposarkom	t(12;16)(q13;p11)
EWS-CHOP	t(2;22)(q13;q12)
EWS-CHOP	t(12;22;20)(q13;q12;q11)
Dermatofibrosarcoma protuberans	t(17;22)(q22;q13)
Fibrosarkom	t(12;15)(p13;q25)
Desmoplastischer Rundzelltumor	t(11;22)(p13;q12)
Ewing-Tumor	t(11;22)(q24;q12)
	t(21;22)(q22;q12)
	t(7;22)(p22;q12)
Alveoläres Rhabdomyosarkom	t(2;13)(q35;q14)
Extraskelétales myxoides Chondrosarkom	t(1;13)(p36;q14)
-CHN(TEC)	t(9;22)(q22;q12)
Klarzellsarkom	t(9;17)(q22;q11.2)
Synovialsarkom	t(12;22)(q13-q14;q12)
	t(X;18)(p11.2;q11.2)

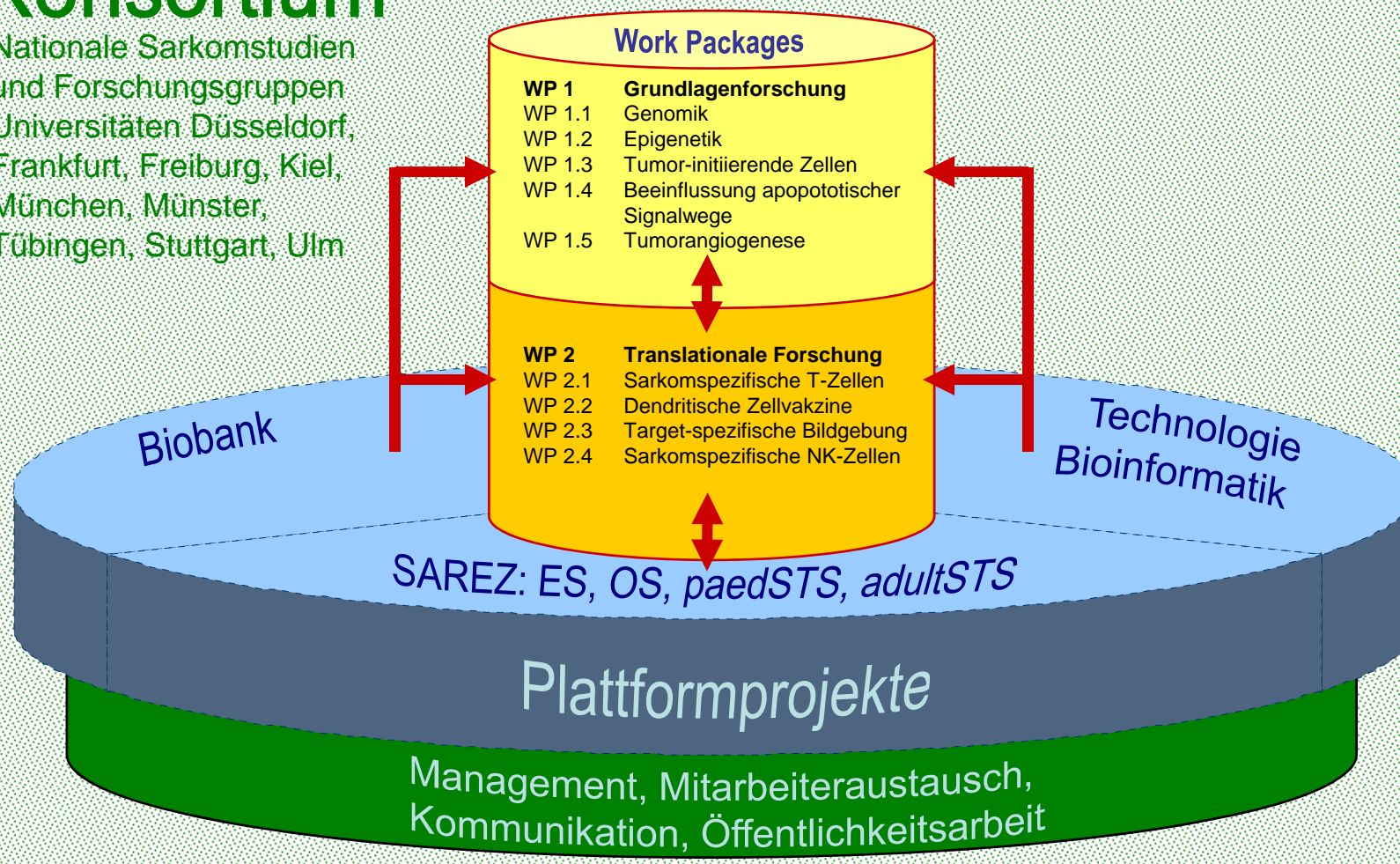




Die Struktur: TranSaRNet

Konsortium

Nationale Sarkomstudien
und Forschungsgruppen
Universitäten Düsseldorf,
Frankfurt, Freiburg, Kiel,
München, Münster,
Tübingen, Stuttgart, Ulm





WP 1

- Genomische und proteomische Marker zur Prognose des Chemotherapie-Ansprechens beim Osteosarkom
- Identifizierung molekularer Targets beim Osteosarkom
- Identifizierung von Ewing-Sarkom-Stammzellen und Charakterisierung von Fusionstranskript-assoziierten Downstream-Ereignissen
- Regulierung der Metastasierung beim Ewing-Sarkom
- Identifizierung von Regulatoren der Apoptoseresistenz beim Rhabdomyosarkom

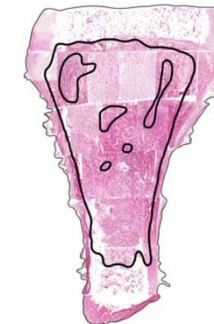
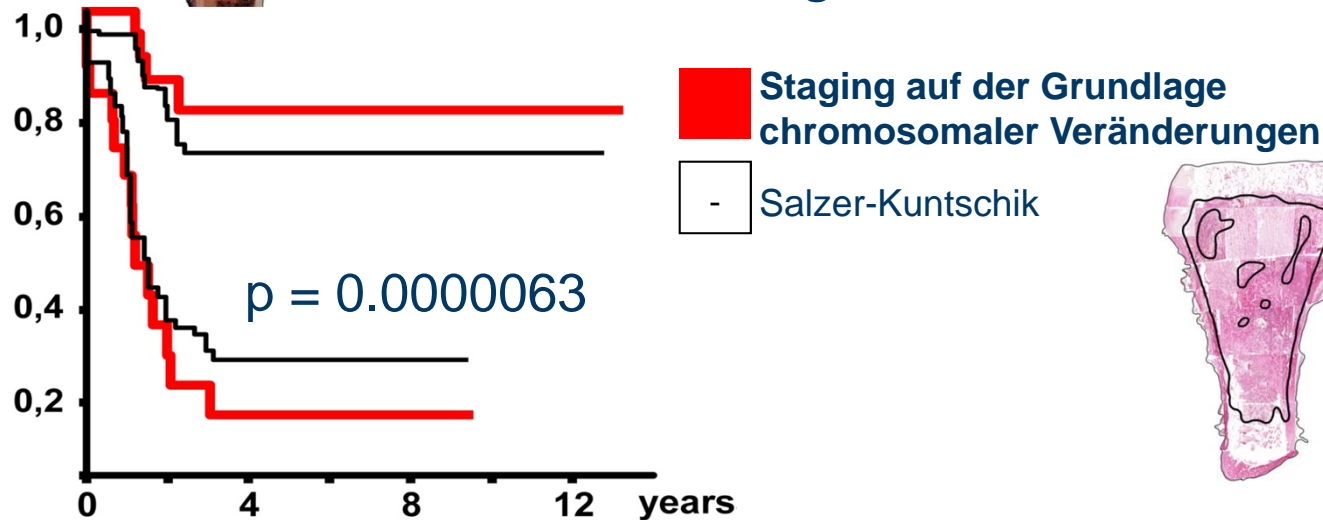


WP 1.1 "Identification of innovative biomarkers for response prediction and target characterization for individualized osteosarcoma therapy"



Ansprechen auf Chemotherapie?

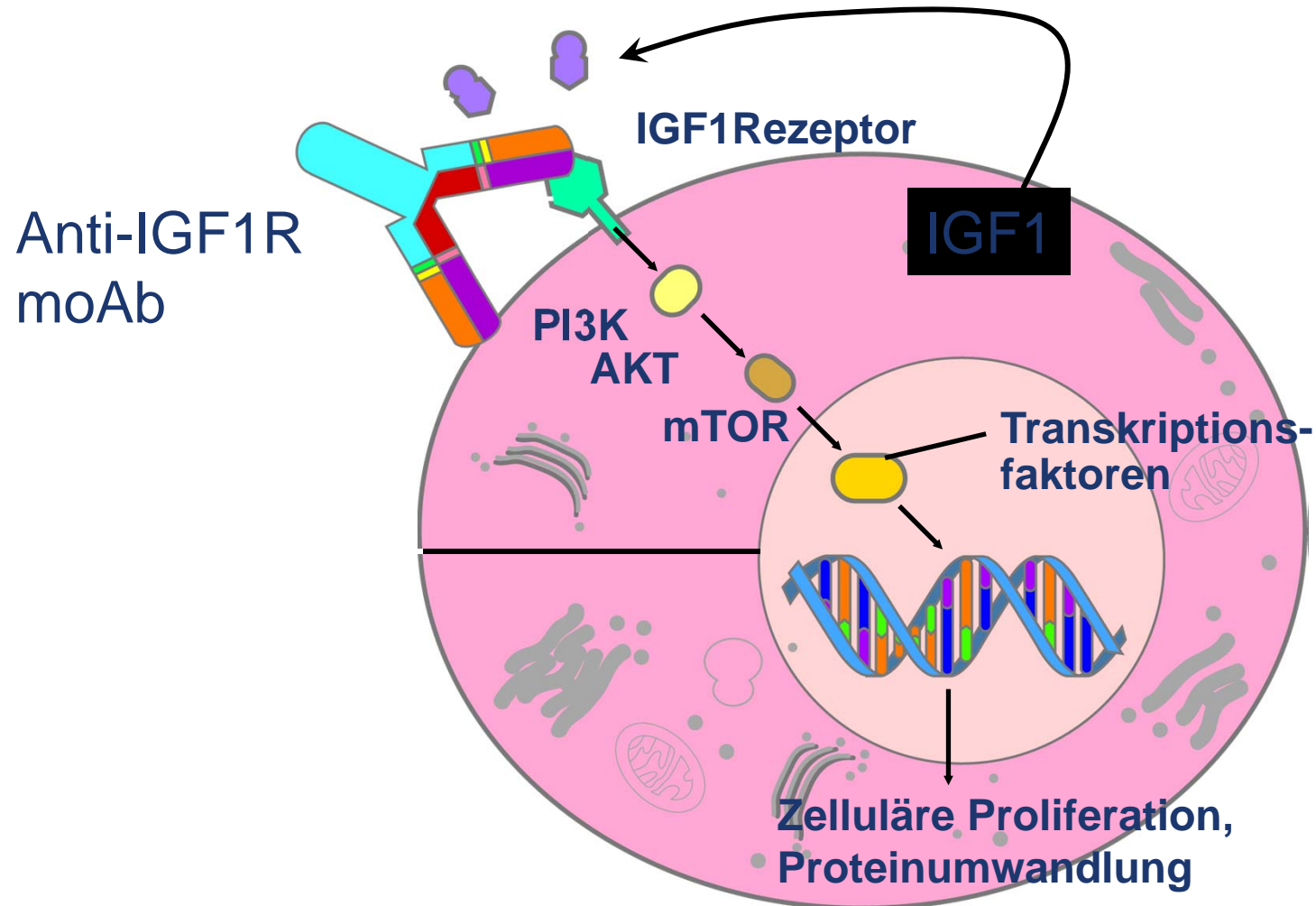
Zutreffende Prognose!



Smida *et al.*, Clin Cancer Res, 2010



Unterbrechung des IGF-1-vermittelten autokrinen Wachstums-Regelkreises beim Ewing-Sarkom durch anti-IGF-1R moAbs hemmt das Wachstum in vitro und im Tiermodell



AGING

Growth Hormone Receptor Deficiency Is Associated with a Major Reduction in Pro-Aging Signaling, Cancer, and Diabetes in Humans

Jaime Guevara-Aguirre,^{1*†} Priya Balasubramanian,^{2,3*} Marco Guevara-Aguirre,¹ Min Wei,³ Federica Madia,³ Chia-Wei Cheng,³ David Hwang,⁴ Alejandro Martin-Montalvo,^{5,6} Jannette Saavedra,¹ Sue Ingles,⁷ Rafael de Cabo,⁵ Pinchas Cohen,⁴ Valter D. Longo^{2,3,8†}

A



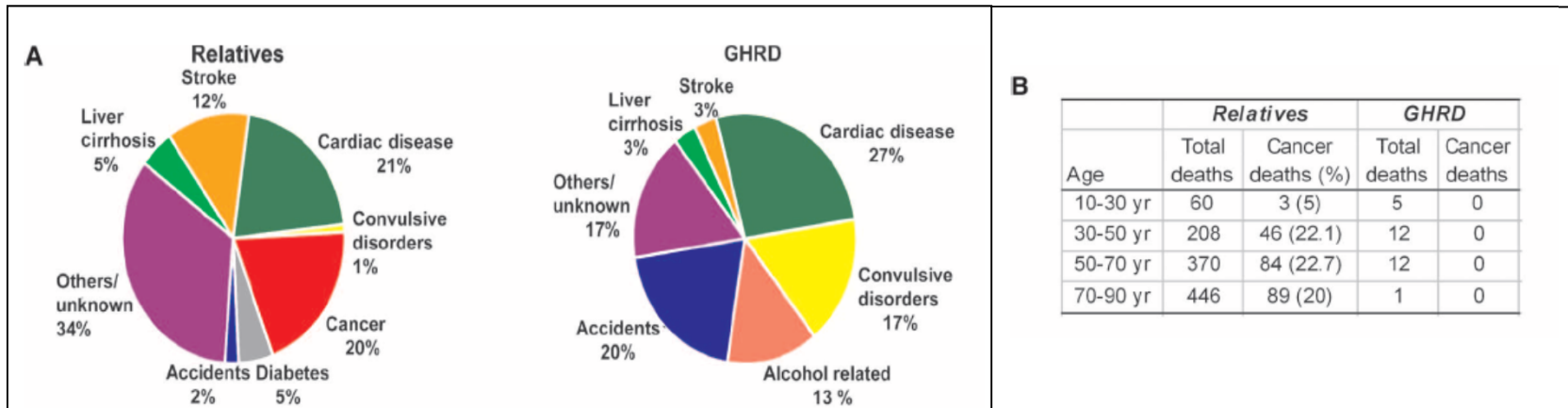
B



AGING

Growth Hormone Receptor Deficiency Is Associated with a Major Reduction in Pro-Aging Signaling, Cancer, and Diabetes in Humans

Jaime Guevara-Aguirre,^{1*†} Priya Balasubramanian,^{2,3*} Marco Guevara-Aguirre,¹ Min Wei,³ Federica Madia,³ Chia-Wei Cheng,³ David Hwang,⁴ Alejandro Martin-Montalvo,^{5,6} Jannette Saavedra,¹ Sue Ingles,⁷ Rafael de Cabo,⁵ Pinchas Cohen,⁴ Valter D. Longo^{2,3,8†}



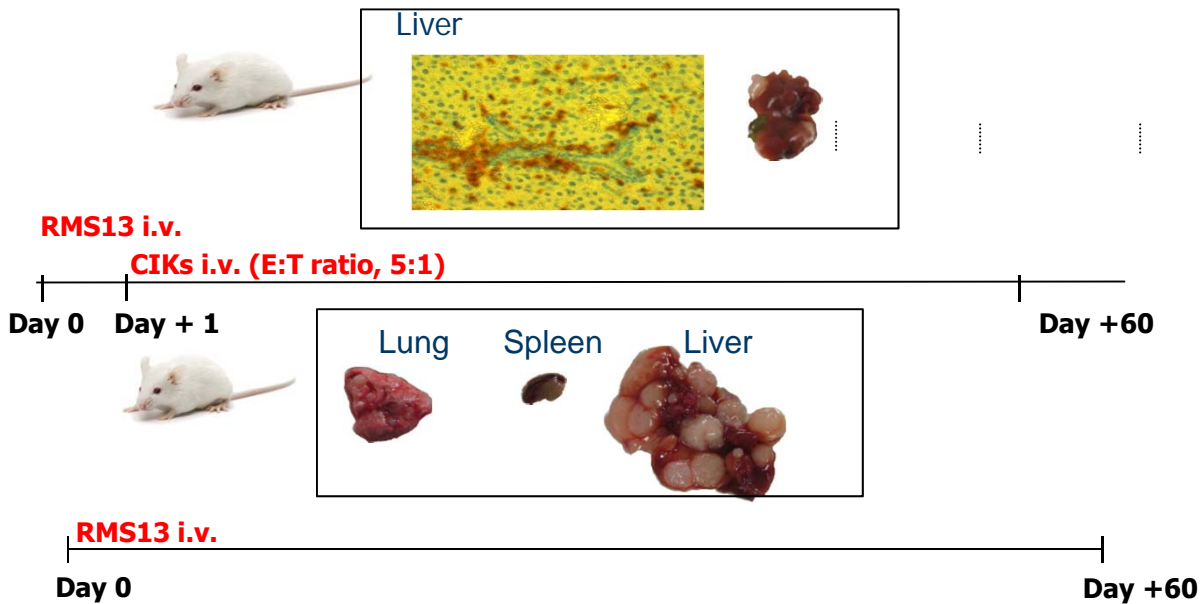
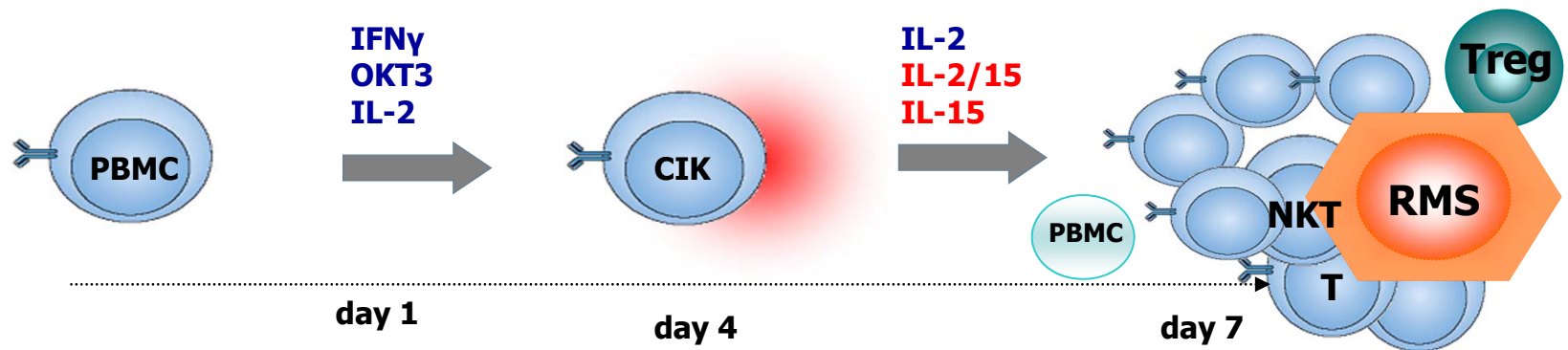


WP 2

- Untersuchung zur Relevanz zytokininduzierter Killerzellen und WT1 Peptid-spezifischer T-Zellen für die zelluläre Immuntherapie beim Rhabdomyosarkom
- Strategien zum Einsatz einer zytotoxischen T-Zell-abhängigen dendritischen Zell-Vakzine (DC) bei Hochrisiko-Sarkomen
- NK-Zellen-basierte Immuntherapie bei pädiatrischen Sarkomen nach haploidentischer Stammzelltransplantation
- Molekulare CD99-gesteuerte Bildgebung beim Ewing-Sarkom



WP 2.1

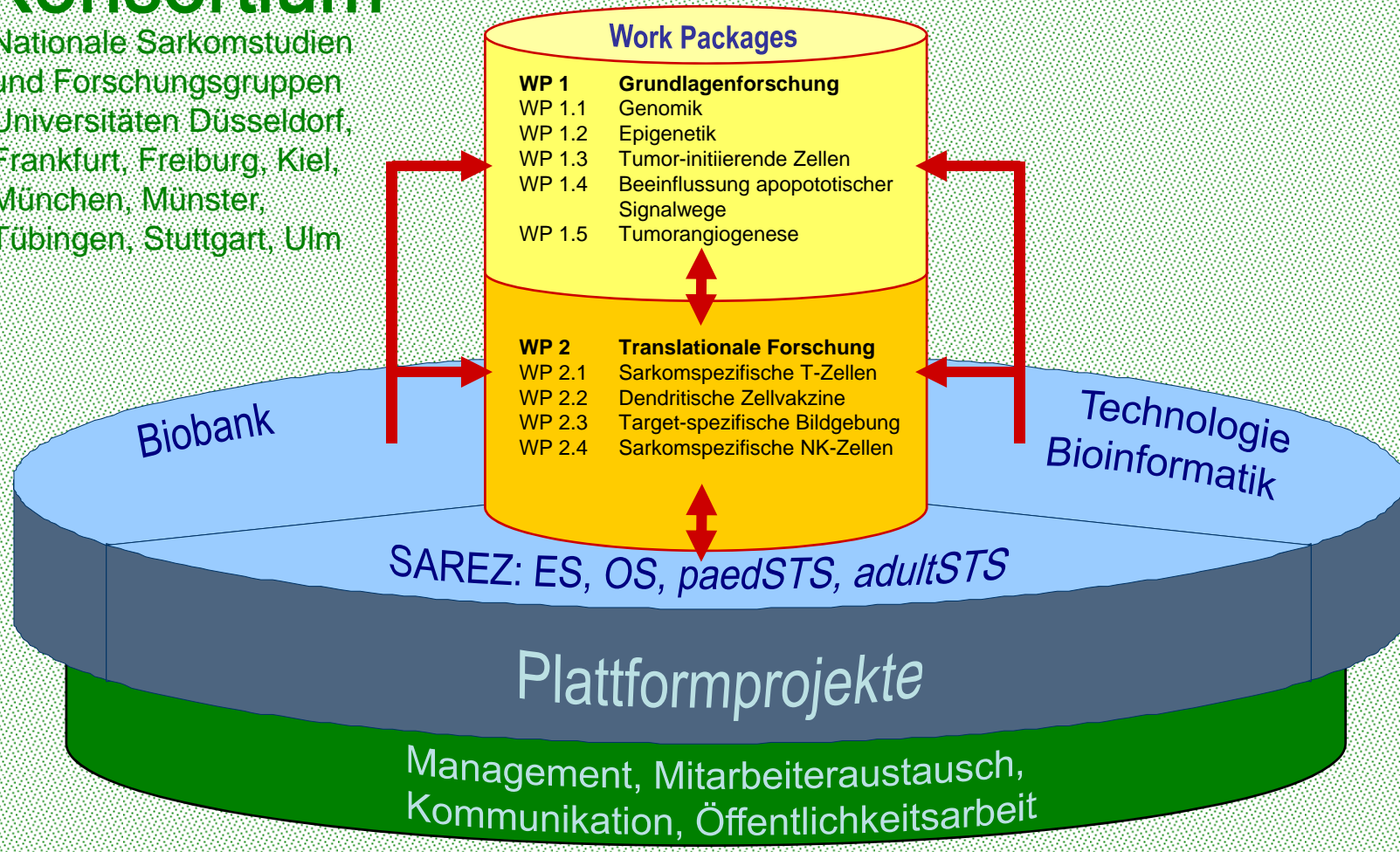




Die Struktur: TranSaRNet

Konsortium

Nationale Sarkomstudien
und Forschungsgruppen
Universitäten Düsseldorf,
Frankfurt, Freiburg, Kiel,
München, Münster,
Tübingen, Stuttgart, Ulm



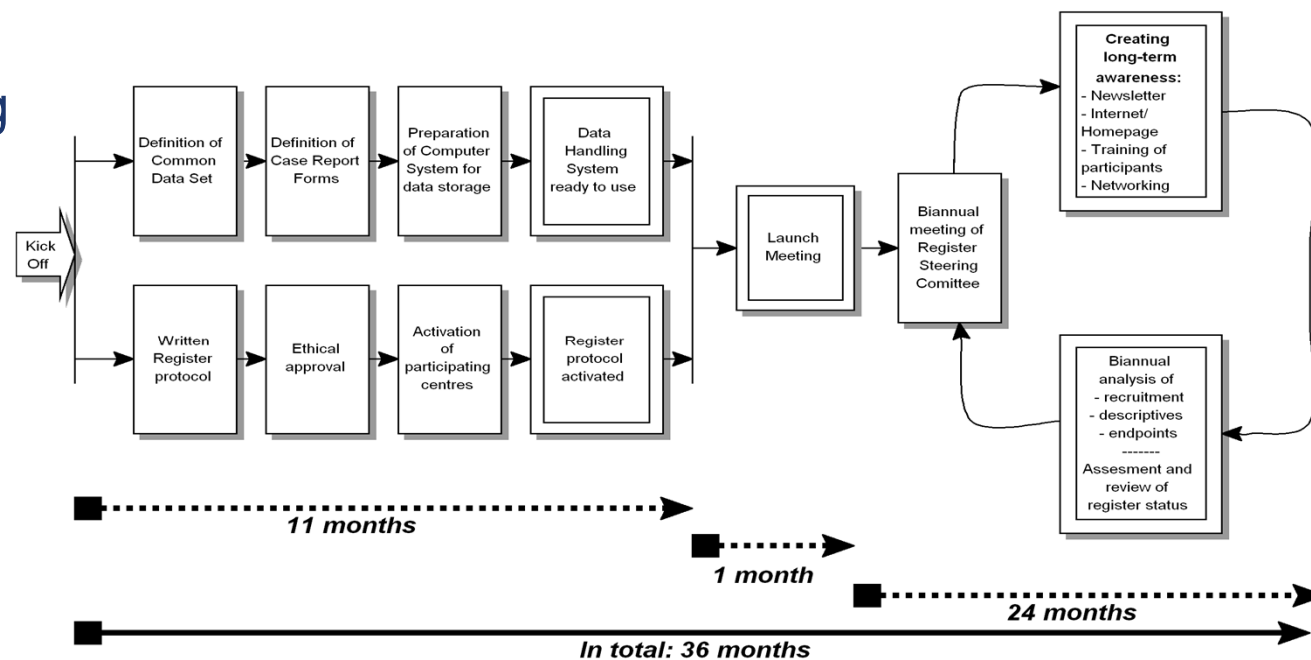


Plattformprojekt 1

Datenerhebung durch

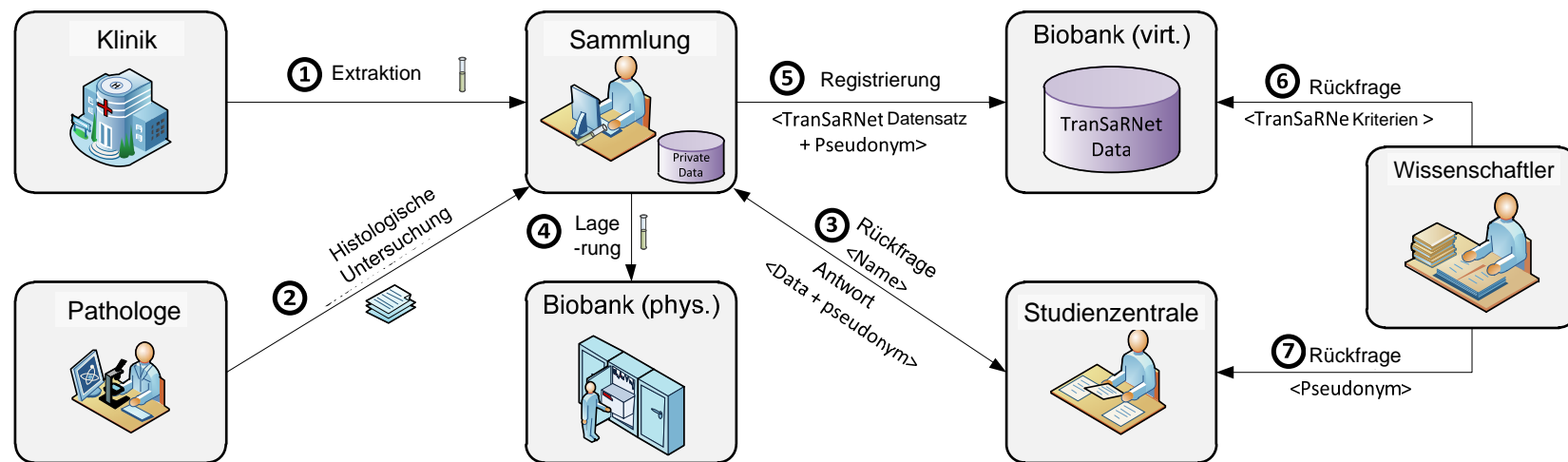
- AIO
- CESS
- COSS
- CWS

Gemeinsame Datenbank



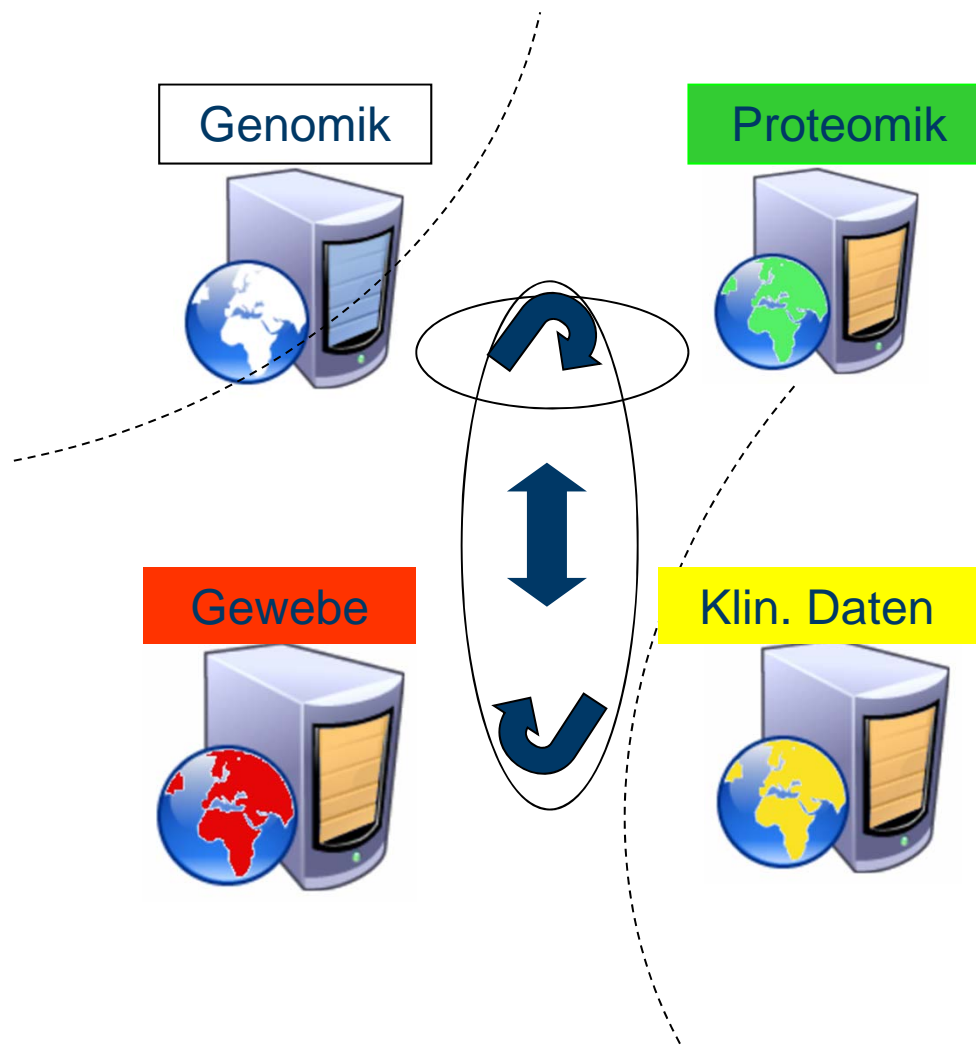


Plattformprojekt 2





Plattformprojekt 3



Beitrag zum Verständnis der molekularen Grundlage von Rezidivmechanismen

- Integrierung der Netzwerkaktivitäten durch
 - Bereitstellung eines Kommunikationsservers
 - Etablierung standardisierter Labor- und Auswertungsverfahren
 - Zusammenführung bereits vorhandener Datensätze
 - Neubetrachtung // Referenz
- Entwicklung neuer Konzepte durch
 - Verbesserung der Algorithmen
 - Nutzung komplexer Datenverarbeitungswege
 - Generierung von Modellen auf der Grundlage spezifischer Merkmale



Ausgewählte Publikationen aus dem TranSaRNet-Netzwerk

- Burdach S, Thiel U, Schöniger M, Haase R, Wawer A, Nathrath M, Kabisch H, Urban C, Laws HJ, Dirksen U, Steinborn M, Dunst J, Jürgens H.** (2010). [Meta-EICESS Study Group. Total body MRI-governed involved compartment irradiation combined with high-dose chemotherapy and stem cell rescue improves long-term survival in Ewing tumor patients with multiple primary bone metastases.](#) Bone Marrow Transplant. 45(3): 483-9. **TranSaRNet: WP1.1, WP1.3, WP 1.5, coordination**
- Burdach S, Plehm S, Unland R, Dirksen U, Borkhardt A, Staeger MS, Müller-Tidow C, Richter GH.** [Epigenetic maintenance of stemness and malignancy in peripheral neuroectodermal tumors by EZH2.](#) Cell Cycle. 2009;8:1991-6. **TranSaRNet: WP1.2, WP1.3, WP 1.5**
- Rosemann M, Walch A, Bielack S, **Poremba C**, Remberger K, **Korsching E**, Scheurles W, Dierkes C, **Burdach S**, Jundt G, Atkinson MJ, **Nathrath M.** (2010). [Genomic alterations and allelic imbalances are strong prognostic predictors in osteosarcoma.](#) Clin Cancer Res. 16: 4256-67. **TranSaRNet: P2, P3, WP1.1, WP 1.5**
- Stahl M, Ranft A, Paulussen M, Bölling T, Vieth V, Bielack S, Görtitz I, Braun-Munzinger G, Harges J, **Jürgens H, Dirksen U.** [Risk of recurrence and survival after relapse in patients with Ewing sarcoma.](#) Pediatric Blood and Cancer 2011, accepted for publication **TranSaRNet: P2 (CESS, Münster)**
- Thiel U, ..., **Dirksen U, ..., Jürgens H, Bregni M, Burdach S;** on behalf of the Solid Tumor Working Party (STWP) and the Pediatric Disease Working Party (PDWP) of the European
- Burdach S, Thiel U, Schöniger M, Haase R, Wawer A, Nathrath M, Kabisch H, Urban C, Laws HJ, Dirksen U, Steinborn M, Dunst J, Jürgens H;** Meta-EICESS Study Group. [Total body MRI-governed involved compartment irradiation combined with high-dose chemotherapy and stem cell rescue improves long-term survival in Ewing tumor patients with multiple primary bone metastases.](#) Bone Marrow Transplant. 2010 45:483-9. **TranSaRNet: WP 1.1, 1.3, P1 (CESS, Münster), WP 1.5, coordination**
- Dirksen U, Jürgens H.** [Approaching Ewing sarcoma.](#) Future Oncol. 2010 6:1155-62. Review. **TranSaRNet WP1.3, coordination,**
- Haeusler J, Ranft A, Bölling T, Gosheger G, Braun- Munzinger G, Vieth V, **Burdach S, van den Berg MD H, Juergens H, Dirksen U.** The value of local treatment in patients with primary, disseminated multifocal Ewing sarcoma (PDMES). Cancer 2010 116:443-50. **TranSaRNet: WP 1.3, P1 (CESS, Münster), WP 1.5,**
- Knowles HJ, **Schaefer KL, Dirksen U, Athanasou NA.** [Hypoxia and hypoglycaemia in Ewing's sarcoma and osteosarcoma: regulation and phenotypic effects of Hypoxia-Inducible Factor.](#) BMC Cancer. 2010 Jul 16;10:372 **TranSaRNet: P2 (Düsseldorf); WP1.3**
- Kuci S, Voss B, **Rettinger E, Weber G,** Stais M, Kreyenberg H, Willasch A, Kuci Z, Koscielniak E, Klöss S, von Laer D, Klingebiel T, **Bader P.** [Efficient lysis of rhabdomyosarcoma cells by cytokine-induced killer cells: implications for adoptive immunotherapy after allogeneic stem cell transplantation.](#) Haematologica 2010. **TranSaRNet: WP2.1**
- Lang P, Pfeiffer M, Teltschik HM, Schlegel P, Feuchtinger T, Ebinger M, Klingebiel T, Bader P, Schlegel PG, Beck J, Greil J, Handgretinger R.** [Natural Killer cell activity influences outcome after T cell depleted stem cell transplantation from matched unrelated and haploidentical donors.](#) **TranSaRNet cooperation: WP2.1, 2.4**
- Le Deley MC, Delattre O, **Schaefer KL, Burchill SA, Koehler G, Hogendoorn PC, Lion T, Poremba C, Marandet J, Ballet S, Pierron G, Brownhill SC, Nesslböck M, Ranft A, Dirksen U, Oberlin O, Lewis IJ, Craft AW, Jürgens H, Kovar H.** [Impact of EWS-ETS fusion type on disease progression in Ewing's sarcoma/peripheral primitive neuroectodermal tumor: prospective results from the EURO-E.W.N.G. 99 trial cooperative.](#) J Clin Oncol. 2010 28: 1982-8. **TranSaRNet: P2 (Düsseldorf and Münster); WP1.3, P1**
- Richter GH, Plehm S, Fasan A, Rössler S, Unland R, Bennani-Baiti IM, Hotfilder M, Löwel D, von Luettichau I, Mossbrugger I, Quintanilla-Martinez L, Kovar H, Staeger MS, Müller-Tidow C, Burdach S.** [EZH2 is a mediator of EWS/FLI1 driven tumor growth and metastasis blocking endothelial and neuro-ectodermal differentiation.](#) Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 106:5324-9. **TranSaRNet: WP1.3, WP 1.5**
- Schlegel P, Teltschik HM, Pfeiffer M, Handgretinger R, Schumm M, Koscielniak E, Feuchtinger T, Klingebiel T, **Bader P, Schlegel PG, Greil J, Lang P** [Long-term IL-2 therapy after transplantation of T cell depleted stem cells from alternative donors in children.](#) manuscript accepted in Best Practice and Research: Clinical hematology 2009 5:43-45 **TranSaRNet: WP1.3, WP 1.5**
- Smida J, Rosemann M, Walch A, Baumhoer D, Bielack S, Poremba C, Klaus Remberger, Korsching E, Dierkes C, Burdach S, Atkinson, MJ and Nathrath M.** [Prognostic Relevance of Genomic Alterations and Allelic Imbalances in Osteosarcoma.](#) Clin Cancer Res. 2010, 16: 4256-67 **TranSaRNet: P2 (Düsseldorf), P3, WP1.1, WP 1.5**
- Smida J, Baumhoer D** Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the Asia Pacific Blood and Marrow Transplantation (APBMT), the Pediatric Registry for Stem. [No improvement of survival with reduced- versus high-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplants in Ewing tumor patients.](#) Ann Oncol. 2011 Jan 18. [Epub ahead of print] **TranSaRNet: WP1.3, WP 1.5, coordination**
- G Weber, J Karbach, S Kuci, H Kreyenberg, A Willasch, E Koscielniak, T Tonn, T Klingebiel, WS Wels, E Jaeger and P Bader.** [WT1 peptide-specific T cells generated from peripheral blood of healthy donors: possible implications for adoptive immunotherapy after allogeneic stem cell transplantation.](#) Leukemia 2009 23, 1634-1642. **TranSaRNet: WP 2.1**



Vision

- Weiterentwicklung bestehender Projekte
- Neue Projekte
- Neue Wissenschaftler
- Internationale Vernetzung
- Vernetzung von Netzwerken
- Kooperation mit der Industrie
- Beantragung neuer Förderung
- Verlängerung der Förderungsdauer



Dank an:



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



Projektträger im DLR



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !





Mehrwert

- Identifizierung von Patientenpopulationen mit einem spezifischen Risiko, die innovative Behandlungsstrategien benötigen, im Rahmen des Registernetzwerks;
- Etablierung einer geeigneten Infrastruktur zur Prüfung und Auswertung früher klinischer Studien bei Sarkomen;
- Bessere Verfügbarkeit biologischer Materialien für Projekte der translationalen Forschung;
- Identifizierung neuer Erkrankungskennzeichen und potentieller Targets für neuartige Behandlungsstrategien;
- Frühzeitige Prüfung immuntherapeutischer Ansätze bei Sarkomen.
- **<http://transarnet.uni-muenster.de>**