

Vielversprechende Zwischenbilanz



HEROES-AYA schafft Perspektiven für junge Menschen mit seltenen Krebserkrankungen

Eine seltene Erkrankung, die vor allem Jüngere betrifft und die bisher eine schlechte Prognose bedeutet – diese Kombination charakterisiert fusionsgetriebene Sarkome. Seit drei Jahren erforscht ein interdisziplinäres Team im Projekt HEROES-AYA diese aggressive Tumorart. Wesentlich für das Gelingen des Projekts ist die starke Patientenbeteiligung. Erste Teilergebnisse liegen vor, eine klinische Studie ist bereits angekoppelt – und die Zwischenbegutachtung verlief so erfolgreich, dass die gesamte, geplante Fördersumme von 18 Millionen Euro fließen wird.

Das Projekt HEROES-AYA widmet sich der Erforschung fusionsgetriebener Sarkome, einer seltenen, aggressiven Tumorerkrankung, die vor allem bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen auftritt. Stefan Fröhling, Leiter Translationale Medizinische Onkologie am DKFZ und Geschäftsführender Direktor am NCT Heidelberg, koordiniert HEROES-AYA zusammen mit Stefan Pfister, DKFZ und Hopp-Kindertumorzentrum (KITZ) Heidelberg, und Hanno Glimm, DKFZ und NCT Dresden. Stefan Fröhling erläutert:

„Patientinnen und Patienten mit fusionsgetriebenen Sarkomen besitzen bisher eine schlechte Prognose. Seit Jahrzehnten ist keine Verbesserung der Überlebensrate zu verzeichnen. Dies in Kombination mit der betroffenen jungen Altersgruppe hat uns zu HEROES-AYA motiviert.“

Fusionsgetriebene Sarkome entwickeln im Verlauf der Erkrankung häufig eine Resistenz gegen ursprünglich wirksame Medikamente. Das Team von HEROES-AYA befasst sich mit der Frage, was diese Tumore unempfindlich macht gegen Therapien und warum Medikamente ihre Wirksamkeit verlieren.

Interdisziplinär und mit Patient:innen

Beteiligt sind viele Disziplinen: Das Konsortium setzt sich aus Wissenschaftler:innen sowie Ärzt:innen an acht deutschen Standorten zusammen, die verschiedenen Fachbereichen wie Onkologie, Pathologie, Orthopädie, Chirurgie, Pädiatrie, Molekularbiologie und Bioinformatik angehören. Durch den kombinierten Einsatz von Multi-Omics-Methoden, digitaler Pathologie und bildgebenden Verfahren wollen die Forschenden Einblicke in die Resistenzentstehung gewinnen und Möglichkeiten entwickeln, um diese zu überwinden. Patientenvertreter:innen der Deutschen Sarkom-Stiftung sind beratend beteiligt. Sie lassen die Sichtweise Betroffener und deren Alltagserfah-

rungen mit der Erkrankung in die Forschung einfließen.

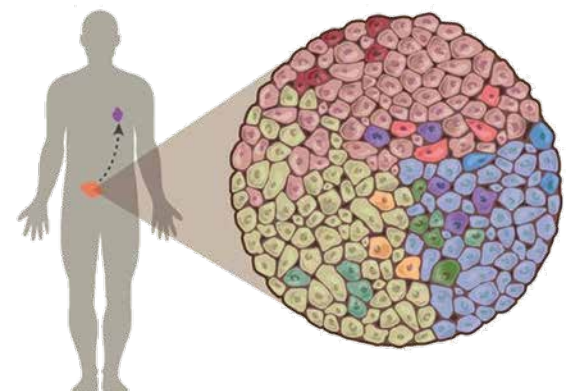
Mechanismen verstehen, medikamentös angreifen

Inhaltlich steht bei HEROES-AYA die Untersuchung von Tumorheterogenität im Mittelpunkt: Sarkome bestehen aus verschiedenen Zellpopulationen mit unterschiedlichen Eigenschaften. Im Verlauf der Erkrankung nimmt diese Heterogenität zu. Manche Zellgruppen entwickeln Resistenzen gegen Therapien und gewinnen immer mehr die Oberhand.

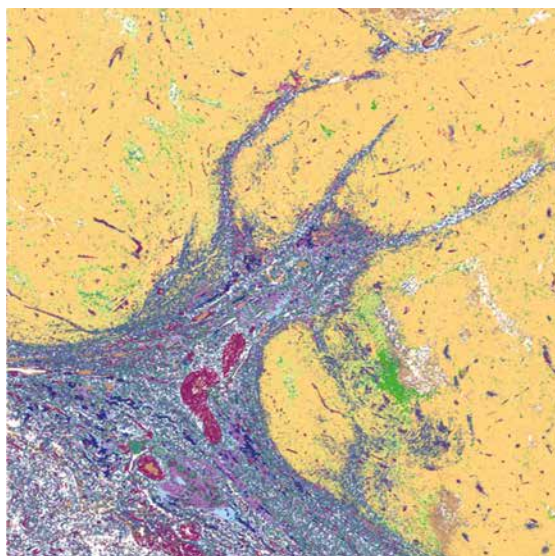
Ziel von HEROES-AYA ist es, die biologischen und molekularen Mechanismen zu verstehen, die der intratumoralen Heterogenität zugrunde liegen, insbesondere bei fusionsgetriebenen Sarkomen von AYA-Patient:innen. „Wir wollen die intratumorale Heterogenität in verschiedenen Merkmalen sowie im Laufe der Zeit charakterisieren und die Treiber der Diversifizierung



Weitere Infos zum Projekt und den Partnern:
www.heroes-aya.de/partner

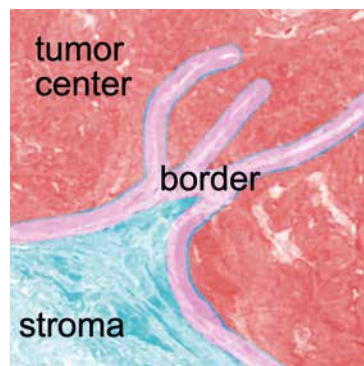


Intratumorale Heterogenität steht bei HEROES-AYA im Fokus.



- CD4+ T cells
- CD8+ T cells
- B cells
- Plasma cells
- CD206+CD163+ TAMs
- CD68+ TAMs
- CD206+ TAMs
- CD206+CD68+ TAMs
- Infiltrating myeloid cells
- Dendritic cells
- Connective tissue
- Vasculature
- Tumor cells
- Artifact
- Unknown

Räumliche Architektur von fusionsgetriebenen Sarkomen am Beispiel eines Klarzellsarkoms.



von Tumoren und Mikroumgebungen aufdecken“, sagt Stefan Fröhling. Im besten Fall lässt sich ein Molekül identifizieren, das sich gezielt medikamentös angreifen lässt. Die Forschenden hoffen darauf, grundlegende Mechanismen zu finden, die auch außerhalb von Sarkomen Treiber von Heterogenität sind.

Positives Votum der Gutachter:innen

Am 21. Januar 2025 fand in Berlin die internationale Begutachtung der ersten drei Projektjahre von HEROES-AYA statt. Sieben Projektbeteiligte stellten das bisher Erreichte vor Ort vor. Bis zur Zwischenbegutachtung wurden alle wichtigen Meilensteine der ersten Phase planmäßig erreicht und 137 Patient:innen rekrutiert. Der Gesamtfortschritt stimmt mit dem ursprünglichen Zeitplan überein und

die Weichen sind gestellt: So startete kürzlich mit PAMSARC eine klinische Studie, die unmittelbar aus HEROES-AYA hervorgegangen ist.

Besonders wichtig für die Bewertung des Projekts ist die Einbindung von Patient:innen. Für ein Grundlagenforschungsvorhaben ist es keineswegs selbstverständlich, dass das gelingt – im Gegenteil: Die Rolle von Patientenvertretenden ist hier anspruchsvoller, da es in diesem Feld naturgemäß kaum fachlich vorgebildete Betroffene gibt. Dennoch ist es gelungen, die Perspektive von Patient:innen systematisch in die wissenschaftliche Arbeit zu integrieren – ein Novum für ein Projekt dieser Art.

Die Rückmeldungen der internationalen Gutachter:innen waren durchweg positiv. Inzwischen kam die Zusage,

dass das Projekt für zwei weitere Jahre gefördert wird und damit die ursprünglich geplanten 18 Millionen Euro Fördersumme vollständig ausgeschöpft werden können. „Wir freuen uns über den Erfolg, der besonders bedeutsam ist, weil es sich bei HEROES-AYA um ein Grundlagenforschungsprojekt handelt – ein Bereich, in dem bei Förderausschreibungen ein starker Wettbewerb herrscht“, sagt Stefan Fröhling.

Langfristig möchte das Projekt weitere Studien anstoßen, die gezielt untersuchen, wie sich die Entstehung von Heterogenität therapeutisch verhindern lässt. Erste Kandidatengene, die sich für eine medikamentöse Intervention eignen könnten, sind bereits identifiziert. (ms)

Glossar der Abkürzungen und Fachbegriffe

Sarkom

Sarkome sind seltene, bösartige Tumoren, die von Zellen des Weichgewebes oder des Knochens ausgehen. Sie können überall im Körper auftreten: beispielsweise im Binde- oder Fettgewebe, in den Muskeln, Nerven, Blutgefäßen, Knorpeln oder in den Knochen.

AYA

Die Abkürzung AYA bedeutet Jugendliche und junge Erwachsene, auf Englisch Adolescents and Young Adults.

HEROES-AYA

Das Akronym HEROES-AYA steht für Heterogenität, Evolution und Resistenz von durch Fusionsgenen getriebenen Sarkomen bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen.

Fusionsgetrieben

Bei einem fusionsgetriebenen Sarkom sind Fusionsgene beteiligt. Fusionsgene sind genetische Fehlverknüpfungen zweier Chromosomen. Sie sind bei AYAs eine häufige Ursache für Sarkome. Fusionsgene eignen sich aufgrund ihrer klaren biologischen Struktur besonders gut als Marker, um Tumorveränderungen im Zeitverlauf zu beobachten. HEROES-AYA nutzt diese Eigenschaften, um fusionsgetriebene Sarkome als Modellerkrankung zu untersuchen – mit dem Ziel, grundlegende Prinzipien von Heterogenität, Evolution und Resistenz zu entschlüsseln, die möglicherweise auch in anderen Tumorarten wirken.

Heterogenität

Heterogenität bedeutet Uneinheitlichkeit. Es gibt verschiedene Arten von Tumorheterogenität. Tumoren können Unterschiede zwischen mehreren Krebspatient:innen aufweisen oder individuelle Tumoren können vielgestaltige, uneinheitliche Gebilde sein. Im Fall der im Tumor vorkommenden Uneinheitlichkeit spricht man von intratumoraler Heterogenität (ITH). HEROES-AYA untersucht die ITH.

Multi-Omics

Die Wortschöpfung Multi-Omics bezeichnet die Analyse von komplexen biologischen Datensätzen, die Informationen zum Genom, Proteom, Transkriptom, Epigenom, Metabolom und Mikrobiom enthalten können.