



Stipendiat:in

Vor- und Nachname: Maja Krech

Geburtsjahr: 2001

Aktueller Lebensort: Berlin



Schulausbildung	2006 – 2012: Mühlenau Grundschule, Berlin 2012 – 2018: Anette von Droste-Hülshoff Gymnasium, Berlin 02.07.2018: Abitur
Universitärer Werdegang	seit Oktober 2018: Humanmedizinstudium an der Charité Berlin August 2021: erster Abschnitt der ärztlichen Basisprüfung Mai 2022: Beginn der Promotionsarbeit in der AG „Molecular and Computational Neuropathology“ am Institut für Neuropathologie der Charité Berlin
Praktika und Jobs	Famulaturen: März 2020: Charité Campus Mitte, Neuropathologie August – September 2020: Praxis am Kreuzberg, Allgemeinmedizin Oktober 2020: Charité Campus Benjamin Franklin, Allgemein- und Viszeralchirurgie September 2022: St. Gertrauden Krankenhaus, Rettungsstelle Jobs: Juli 2019 – Dezember 2019: studentische Hilfskraft im Institut für Allgemeinmedizin April 2021– August 2021: studentische Aushilfskraft im Covidtestzentrum, KDP BioMed GmbH März 2022 – April 2022: Geringfügige Beschäftigung zur Unterstützung im Rahmen der Coronavirus-Pandemie an der Charité Berlin seit Mai 2022: studentische Hilfskraft am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) Arbeit in der neurochirurgischen Ambulanz und am Institut für Neuropathologie der Charité Berlin
Sprachen	Deutsch (Muttersprache) Englisch (sehr gut)
Hobbys und Freizeit	Joggen, Yoga, Zeichnen, Lesen, Kochen



Promotionsprojekt

Titel:

Molekulare Charakterisierung zentraler Neurozytome und Identifizierung von prognostischen Biomarkern

Universitätsmedizin Charité Berlin

Institut für Neuropathologie, Betreuung durch Priv. Doz. Dr. med Leonille Schweizer

Hintergrund:

Bei den zentralen Neurozytomen handelt es sich um eine bisher wenig erforschte Tumorentität, die in den Hirnventrikeln, meist junger Erwachsener in der dritten Lebensdekade auftritt. Die Tumoren zeichnen sich gewöhnlich durch ein geringes Wachstum aus und werden gemäß der Klassifikation der World Health Organisation (WHO) meist als Grad 2 eingeordnet (1). Patient*innen haben nach vollständiger Tumorsektion zumeist eine gute Prognose, können jedoch in den ersten postoperativen Jahren Rezidive entwickeln. Ein erneutes Tumorwachstum wird vor allem bei Patient*innen mit unvollständig resezierten Tumoren beobachtet. Zur Standardtherapie gehört aktuell die chirurgische Resektion des Tumors, gegebenenfalls gefolgt von einer nachfolgenden Bestrahlung (2). Gelegentlich kommt es zu atypischen, aggressiven klinischen Verläufen mit raschem Tumorwachstum und multiplen Rezidiven. Atypische Neurozytome werden gemäß aktuellen Kriterien der WHO anhand eines erhöhten Ki67-Proliferationsindex diagnostiziert, wobei exakte Schwellenwerte und klare Protokolle für die Bestimmung einer erhöhten Proliferation nicht klar definiert sind (3). Klare histologische Kriterien zur Risikostratifizierung sind bislang ebenso wenig bekannt wie molekulargenetische Veränderungen, die mit der Tumorentstehung und -progression assoziiert sind. Daraus ergibt sich eine große diagnostische Unsicherheit sowie eine Ungewissheit bezüglich des richtigen therapeutischen Managements. Es ist schwierig zu prognostizieren, bei welchen Patient*innen mit einem atypischen Verlauf zu rechnen ist und die deshalb von aggressiveren therapeutischen Maßnahmen wie einer Bestrahlung profitieren würden. Gleichzeitig ist man in der Betreuung von vor allem Kindern und jungen Erwachsenen zunehmend bemüht, ein sogenanntes „Overtreatment“ und die damit einhergehenden Folgefolgen zu vermeiden.

Mit der zunehmenden Relevanz molekularer Analysen in der Diagnostik von Hirntumoren, gewinnt vor allem die durch Capper et. al (4) etablierten DNA-Methylierungsanalyse an immer mehr Bedeutung. Bereits mehrfach konnten durch die Analyse des spezifischen DNA-Methylierungsprofils sowie weiterer molekularer Marker, klinisch relevante Subgruppen, mit unterschiedlicher Prognose, in bereits bekannten Hirntumorentitäten sowie neue Tumorentitäten nachgewiesen werden (5, 6). Im Vergleich zur klassischen, allein histologischen Diagnostik mit dem Mikroskop, handelt es sich um eine objektive und gut zu reproduzierende Methodik (4).

Anhand genomweiter DNA-Methylierungsdaten konnte gezeigt werden, dass sich auch die zentralen Neurozytome von anderen ZNS-Tumoren unterscheiden und eine distinkte Gruppe bilden (4). Eine Differenzierung zwischen klassischen und atypischen Neurozytomen konnte anhand dieser Analysen allerdings bislang nicht vorgenommen werden.



Projektaufbau:

Das geplante Projekt soll zu einem besseren Verständnis der molekularen Tumorentstehung, insbesondere des Zusammenhangs von molekulargenetischen Eigenschaften mit dem klinischen Verlauf, von zentralen Neurozytomen beitragen. Ziel ist es durch die molekulare Charakterisierung einer retrospektiven Kohorte von über 100 zentralen Neurozytomen, neue Marker zur Identifizierung von Risikopatient*innen zu entdecken sowie alte, nicht standardisierte und validierte Marker, wie den bisher genutzten Ki67-Proliferationsindex, zu überarbeiten und hinsichtlich seiner Nützlichkeit zu überprüfen. Durch die Auswertung von digitalisierten immunhistochemischen Färbungen gegen Ki67(MIB1) mit der Software QuPath wollen wir eine objektive und gut reproduzierbare Methode zur Bestimmung des Ki67-(MIB1)-Proliferationsindex testen, die eine verlässlichere Bestimmung dieses im diagnostischen Alltag oft grob geschätzten Biomarkers erlaubt. Von allen Fällen soll ein genomweites DNA-Methylierungsprofil erstellt sowie hieraus ein genomweites Kopienzahlprofil berechnet werden. Der standardisiert und digital bestimmte Proliferationsindex als bisheriger Stratifizierungsmarker soll mit molekular definierten Profilen, hinsichtlich seiner Korrelation mit klinischen Parametern und dem Verlauf (Alter, Tumorprogression, rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben) verglichen werden. Es soll bestimmt werden, ob die molekulare Subtypisierung eine validere Basis für die klinisch-therapeutische Entscheidungsfindung bilden kann. Wir wollen eine bessere Stratifizierung von Patient*innen mit unterschiedlichen Prognosen erreichen, die eine risikoadaptierte Follow-up und Therapieplanung ermöglicht sowie dazu beiträgt, dass unnötige Nebenwirkungen gerade bei jungen Patienten mit langer Lebenserwartung vermieden werden. Weiterhin könnte die Identifizierung spezifischer genetischer Veränderungen als mögliche therapeutische Targets den Weg für eine individuelle Krebstherapie bereiten.

Literaturverzeichnis:

1. Park SH GF, Honavar M, Sievers P, . Central neurocytoma. WHO Classification of Tumours Editorial Board Central nervous system tumours. 6 Sed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021.
2. Rades D, Fehlaue F, Lamszus K, Schild SE, Hagel C, Westphal M, et al. Well-differentiated neurocytoma: what is the best available treatment? Neuro Oncol. 2005;7(1):77-83.
3. Söylemezoglu F, Scheithauer BW, Esteve J, Kleihues P. Atypical central neurocytoma. J Neuropathol Exp Neurol. 1997;56(5):551-6.
4. Capper D, Jones DTW, Sill M, Hovestadt V, Schrimpf D, Sturm D, et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. Nature. 2018;555(7697):469-74.
5. Schweizer L, Thierfelder F, Thomas C, Soschinski P, Suwala A, Stichel D, et al. Molecular characterization of CNS paragangliomas identifies cauda equina paragangliomas as a distinct tumor entity. Acta Neuropathol. 2020;140(6):893-906.
6. Thomas C, Thierfelder F, Träger M, Soschinski P, Müther M, Edelmann D, et al. TERT promoter mutation and chromosome 6 loss define a high-risk subtype of ependymoma evolving from posterior fossa subependymoma. Acta Neuropathol. 2021;141(6):959-70.



Motivation zum Promotionsthema und dem Stipendium bei der Deutschen Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs

Da ich bereits im Rahmen meiner Tätigkeit in der neurochirurgischen Ambulanz mit jungen Erwachsenen arbeite, die aufgrund der Diagnose eines glialen Hirntumors die Sprechstunde besuchen, bin ich häufig im Austausch mit den noch jungen Patient*innen, die geprägt durch diese einschneidende Diagnose sind. Bereits in meiner Einarbeitungsphase als studentische Hilfskraft sah ich mich mit den oft tragischen Umständen und den Ängsten dieser jungen Menschen konfrontiert. Gerade für die jungen Erwachsenen stellen die nebenwirkungsreichen Therapien oft einen großen Teil der belastenden Faktor dar. Abgesehen von den Nebenwirkungen wie Übelkeit oder Erbrechen geht beispielsweise die Strahlentherapie oft auch mit eventuell dauerhaften Folgeschäden und einem hohen Risiko für ein Zweitmalignom im höheren Erwachsenenalter einher. Andererseits kann das Ausbleiben einer Therapie bei Patient*innen mit hohem Risiko für eine frühe Progression oder ein Rezidiv mit noch verheerenderen Folgen einhergehen. Die Patient*innen sind gezwungen, sich früh mit schwierigen Fragen der Lebensplanung, wie dem beruflichen Werdegang oder der Familienplanung im Kontext ihrer Krebserkrankung auseinanderzusetzen.

Gerade als jemand, der sich selbst noch im jungen Erwachsenenalter befindet, wo die Pläne und Gestaltung des Lebens noch offen sind, bewegen mich die Schicksale dieser jungen Erwachsenen, deren Lebensplanung sich durch ihre Erkrankung komplett auf den Kopf stellt, sehr. Mir ist die Belastung der Patient*innen sowie ihrer Angehörigen durch ihre Erkrankung und die aggressiven Therapien durch meine Arbeit in der Ambulanz gut bekannt. Aus diesem Grund ist es für mich umso wichtiger, durch die Forschung im Rahmen meiner Doktorarbeit einen Beitrag in der Entdeckung neuer Erkenntnisse in der noch unerforschten Entität der zentralen Neurozytome leisten zu können, um langfristig gesehen zu einem Fortschritt in der therapeutischen Entscheidungsfindung und einer Reduktion des Risikos eines „Over“- oder „Undertreatment“ bei den zentralen Neurozytomen beitragen zu können.

Zukunftsplanung und Wünsche

Als Stipendiatin der Deutschen Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs hoffe ich die Förderung der Stiftung meinen wissenschaftlichen Horizont unter anderem durch die Teilnahme an Kongressen oder ähnlichen Veranstaltungen erweitern zu können, viele neue Eindrücke zugewinnen und in den Austausch mit anderen treten zu können.

Da ich mich auch in meiner späteren Laufbahn als approbierte Ärztin im Bereich der neuroonkologischen Forschung sehe, hoffe ich darüber hinaus, neue Kontakte zu knüpfen, aber auch Eindrücke in andere onkologische Forschungsbereiche zu gewinnen. Gerne möchte ich später sowohl klinisch als auch im Forschungsbereich arbeiten. Dieses Ziel würde ich gerne im Rahmen moderner Karrierewege wie beispielsweise dem Clinician Scientist Programm oder Junior Clinician Scientist Programm verwirklichen. Mit meiner Promotionsarbeit hoffe ich die Grundlage für diesen Weg zu schaffen und intensive Einblick in die Forschung zu erhalten. Aus diesem Grund ist mir wichtig, mit bestmöglichem Einsatz und höchsten Ansprüchen an die wissenschaftliche Methodik an meine Doktorarbeit heranzugehen. Durch die Förderung der Deutschen Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs ist es mir möglich mich vollständig auf meine Forschungsvorhaben zu fokussieren.