



Initiative Krebsforschung der Medizinischen Universität Wien

Geförderte Projekte 2013-2015

Impressum:

Initiative Krebsforschung

Medizinische Universität Wien

Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit

Spitalgasse 23

1090 Wien

Telefon: +43 (0)1 40 160 11 504

Email: initiative-krebsforschung@meduniwien.ac.at

www.initiative-krebsforschung.at

Spendenkonto

MedUni Wien

Verwendungszweck:

UE 711 01 043 (Initiative Krebsforschung)

IBAN: AT362011140410070700

BIC: GIBAATWW



Christoph Zielinski



Maria Sibilia



Ulrich Jäger

Krebsforschung unterstützen!

Krebs betrifft uns alle, direkt oder indirekt. Jede/r Zweite in Österreich wird einmal im Laufe des Lebens mit der Diagnose Krebs konfrontiert. Erfolge in der Forschung helfen Fortschritte in der Krebsbehandlung zu erzielen. Mehr Betroffene können dadurch geheilt werden oder relativ beschwerdefrei leben, auch wenn die Erkrankung nicht heilbar ist.

Um die universitäre Forschung zu fördern und die Spitzenposition der MedUni Wien in der Krebsforschung – trotz öffentlicher Sparpolitik – zu sichern, haben wir im Jahr 2005 die Initiative Krebsforschung der MedUni Wien ins Leben gerufen. Die Gelder der Initiative Krebsforschung können wir der Startfinanzierung von Forschungsprojekten widmen. Die in den Jahren 2013-2015 geförderten Projekte stellen wir Ihnen in der vorliegenden Broschüre kurz vor. Ein besonderes Augenmerk gilt der Förderung junger ForscherInnen: Sie sind die Zukunft der Krebsforschung und sichern außerdem den heimischen Forschungsstandort.

Einen wichtigen Beitrag zur Finanzierung leistet der Krebsforschungslauf, der 2007 erstmals stattfand. Mit dieser Veranstaltung werden öffentliches Bewusstsein geschaffen und Spendengelder gesammelt. Mit großem Erfolg! Durch den Krebsforschungslauf 2014 kamen zum ersten Mal in der Geschichte der Veranstaltung mehr als 100.000 Euro innovativen Forschungsprojekten im Kampf gegen den Krebs zugute.

Dafür danken wir herzlich und ersuchen auch in Zukunft, die Initiative Krebsforschung zu unterstützen.

Univ. Prof. Dr. Christoph Zielinski
Leiter Universitätsklinik für Innere Medizin I
Leiter Klinische Abteilung für Onkologie
MedUni Wien/AKH Wien

Univ. Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Maria Sibilia
Leiterin Institut für Krebsforschung
MedUni Wien

Univ. Prof. Dr. Ulrich Jäger
Leiter der Klinischen Abteilung für
Hämatologie und Hämostaseologie
MedUni Wien/AKH Wien

Geförderte Projekte 2013-2015

Tumorimmunologie von Hirnmetastasen

Anna Berghoff, Universitätsklinik für Innere Medizin I

Durchblutung des Auges bei PatientInnen mit kolorektalen Tumoren vor und nach der Behandlung mit anti-angiogener Therapie

Thorsten Füreder, Universitätsklinik für Innere Medizin I

Tumorspezifische Aktivierung von klinisch zugelassenen Tyrosinkinase-Hemmern durch Cathepsin B

Petra Heffeter, Institut für Krebsforschung

Functional characterization of epigenetically silenced genes L1TD1 and ZNF677 in non-small cell lung cancers

Gerwin Heller, Universitätsklinik für Innere Medizin I

Molekulare Mechanismen der Resistenzentwicklung bei anti-EGFR Therapie beim Kopf-Hals Plattenepithelkarzinom

Martin Holcman, Institut für Krebsforschung

Neue Aspekte in der Verabreichung von IMiDs bei Schleimhaut-assoziiertem lymphatischem Gewebe

Barbara Kiesewetter, Universitätsklinik für Innere Medizin I

Antitumorale Aktivität von KP46 in Funktion von p53

Karin Nowikovsky, Universitätsklinik für Innere Medizin I

EXACT: Extended Analysis for Cancer Treatment

Gerald Prager, Universitätsklinik für Innere Medizin I

Etablierung eines multizentrischen Registers für schwerkranke KrebspatientInnen auf Intensivstationen

Peter Schellongowski, Universitätsklinik für Innere Medizin I

Präklinische Evaluation und funktionale Analyse von Gliotoxin, einem wirksamen Hemmstoff des NOTCH-Rezeptors bei chronischer lymphatischer Leukämie

Medhat Shehata, Comprehensive Cancer Center

Puzzlestück für neue Therapien bei Hirnmetastasen

Projekt: Tumorimmunologie von Hirnmetastasen

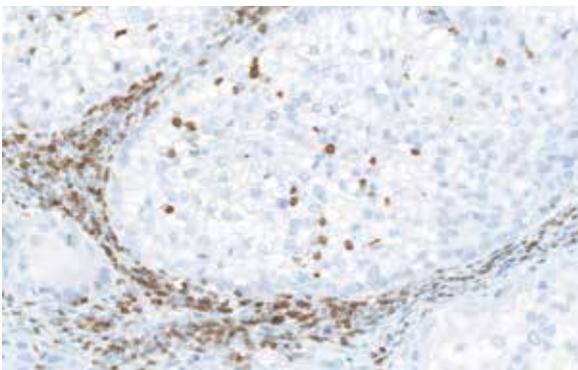
Hirnmetastasen sind eine häufige und schwerwiegende Komplikation bei KrebspatientInnen mit wenigen wirksamen Therapieoptionen. Aktuelle Untersuchungen zeigen bei mehreren Tumorarten starke therapeutische Aktivitäten von Modulatoren des Immunsystems.

In ihren Forschungen konnte Anna Berghoff eine starke Variabilität der entzündlichen Reaktionen des Immunsystems und Hinweise auf einen Einfluss der Entzündung auf das Überleben von PatientInnen mit Hirnmetastasen zeigen.

Die Resultate der Arbeit können zur Planung von klinischen Studien mit immunomodulatorischen Substanzen zur Therapie von Hirnmetastasen genützt werden.



Anna Berghoff



Histologisches Bild einer Lungenkrebs Hirnmetastase. Die Krebszellen sind in blau zu sehen, die angreifenden Immunzellen (T-Zellen) in braun

Darmkrebstherapie individuell besser abstimmen

Projekt: Durchblutung des Auges bei PatientInnen mit kolorektalen Tumoren vor und nach der Behandlung mit anti-angiogener Therapie

Im Projekt von Thorsten Füreder wird der Blutfluss im Auge von PatientInnen mit Darmkrebs gemessen. Diese PatientInnen haben zuvor Therapien erhalten, die die Blutgefäßbildung im Tumor hemmen.

Mit der Arbeit sollen Erkenntnisse über das frühzeitige Ansprechen auf diese Art von Therapien gewonnen werden. Darüber hinaus wird untersucht, ob der Blutfluss im Auge mit dem Ansprechen auf die Therapie korreliert.

Die Erkenntnisse der Studie dienen dazu, die individuelle Abstimmung der anti-angiogenen Therapien auf die einzelnen PatientInnen zu verbessern.



Thorsten Füreder



Hemmung der Blutgefäßbildung in Tumoren mittels Antikörpertherapie

Tyrosinkinasehemmer: Nebenwirkungen verringern

Projekt: Tumorspezifische Aktivierung von klinisch zugelassenen Tyrosinkinase-Hemmern durch Cathepsin B

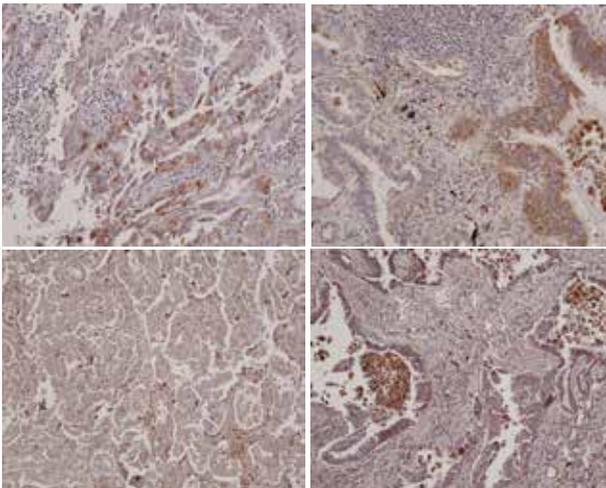
Das Projekt beschäftigt sich mit der Optimierung der Therapie von LungenkrebspatientInnen durch zielgerichtete Aktivierung bereits klinisch zugelassener Tyrosinkinase-Hemmer im malignen Gewebe.

Dazu werden neue Wirkstoffe entwickelt, die erst durch Cathepsin B (ein Enzym, welches häufig im malignen Gewebe überexprimiert ist) aktiviert werden. Es ist zu erwarten, dass sich auf diese Weise die Verträglichkeit dieser Medikamente deutlich erhöhen lässt, was die Tumor gerichtete Wirksamkeit verbessern kann.

So könnten die besonders problematischen Nebenwirkungen der Therapie, die durch Tyrosinkinase-Hemmung in gesundem Gewebe ausgelöst werden, verringert werden. Das wiederum sollte zur Verbesserung der Krebstherapie im fortgeschrittenen Stadium führen.



Petra Heffeter



Immunohistochemische Färbung auf cathepsin B Expression in humanen Krebszelllexplantaten



Gen ZNF677 könnte Tumorwachstum unterdrücken

Projekt: Functional characterization of epigenetically silenced genes L1TD1 and ZNF677 in non-small cell lung cancers

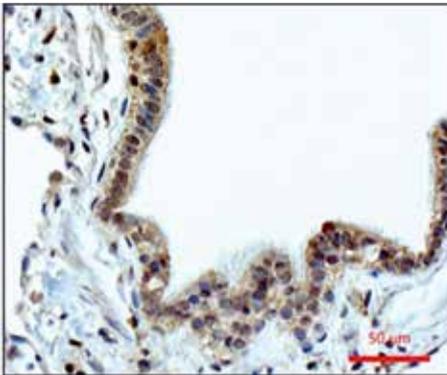
Genetische und epigenetische Veränderungen können die Entstehung von Krebs bewirken. In seiner Studie untersuchte Gerwin Heller die Inaktivierung der Gene L1TD1 und ZNF677 durch DNA Methylierung bei PatientInnen mit nicht-kleinzelligem Lungenzinom.

Dabei wurde deutlich, dass diese Gene im Tumorge-
webe stillgelegt waren, im gesunden Gewebe jedoch
nicht. Weitere Untersuchungen legen den Schluss
nahe, dass es sich bei ZNF677 um ein potenzielles
Tumor-Suppressor-Gen handelt, welches das Tumor-
wachstum und die Abwanderung der Zellen unter-
drückt.

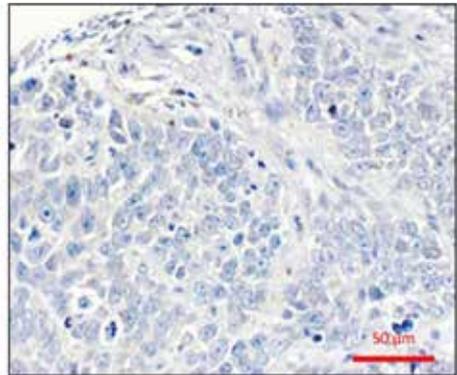
Mit der Studie werden weltweit die ersten Daten zur Bedeutung dieses Gens bei
Lungenkrebs präsentiert.



Gerwin Heller



ZNF677 unmethylated NL



ZNF677 methylated TU

Immunohistochemische Färbung von ZNF677 in humanen bronchialen Epithelzellen (links). Verlust der ZNF677
Expression in NSCLC Zellen (rechts). NL, nicht-malignes Lungengewebe; TU, Tumorgewebe

Wie Tumorzellen die EGFR Antikörpertherapie austricksen

Projekt: Molekulare Mechanismen der Resistenzentwicklung bei anti-EGFR Therapie beim Kopf-Hals Plattenepithelkarzinom

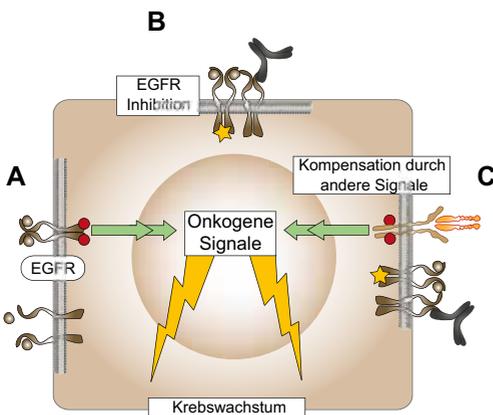
Vor allem bei PatientInnen mit bereits metastasiertem oder rezidiertem Kopf-Hals Plattenepithelkarzinom (HNSCC) ist seit kurzem eine neue Therapiemethode etabliert. Diese kombiniert die Chemotherapie oder Strahlentherapie mit einem Antikörper gegen den Epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR).



Martin Holcmann

Der Rezeptor ist bei fast allen PatientInnen mit HNSCC in den Tumorzellen vermehrt und ermöglicht deren Wachstum und Überleben. Obwohl die meisten Tumore rasch und gut auf die neue Therapie reagieren, sprechen die Tumorzellen nach einiger Zeit nicht mehr auf diese Therapie an – es entwickelt sich eine Resistenz.

Ziel des Projektes ist es herauszufinden, welche Veränderungen in Tumorzellen unter Behandlung mit anti-EGFR Antikörpern stattfinden und wie diese zur Resistenzentwicklung beitragen, um eine solche in Zukunft bei PatientInnen rechtzeitig zu verhindern.



(A) Signale des EGFR können zur Tumorentwicklung beitragen. (B) Hemmung des EGFR verhindert dessen Aktivierung und reduziert das Tumorwachstum. (C) Diese Hemmung wird durch Aktivierung alternativer Signalwege umgangen und der Tumor wächst wieder

MALT Lymphom gezielter behandeln

Projekt: Neue Aspekte in der Verabreichung von IMiDs bei Schleimhaut-assoziiertem lymphatischem Gewebe

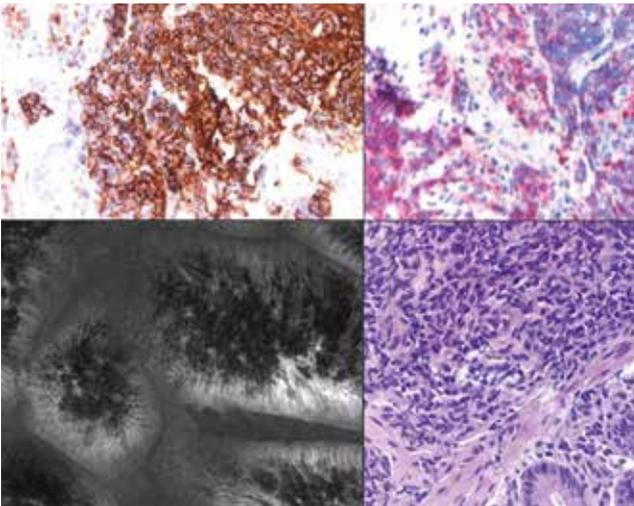
Aktuelle Studien zeigen, dass beim therapierefraktären MALT Lymphom mit der Verabreichung von Lenalidomid, einer immunmodulatorischen Substanz aus der Gruppe der „IMiDs“, hohe Remissionsraten erzielt werden können. Die Erkenntnisse führten zur Entwicklung einer neuen Therapieoption für diesen Subtyp des B-Zell Lymphoms.



Barbara Kieseewetter

Im Projekt von Barbara Kieseewetter werden neue Marker für das Ansprechen auf Therapien bei Verabreichung von IMiDs beim MALT Lymphom erforscht. Zudem erfolgt eine genauere Charakterisierung der Bedeutung einzelner Immunmechanismen und insbesondere der T-Zell Funktion.

In Zukunft soll dadurch ein gezielterer und noch effizienterer Einsatz dieser Substanzen möglich werden.



Histologische Abbildung eines gastrischen MALT Lymphoms

Chemotherapien mit KP46 individuell optimieren

Projekt: Antitumorale Aktivität von KP46 in Funktion von p53

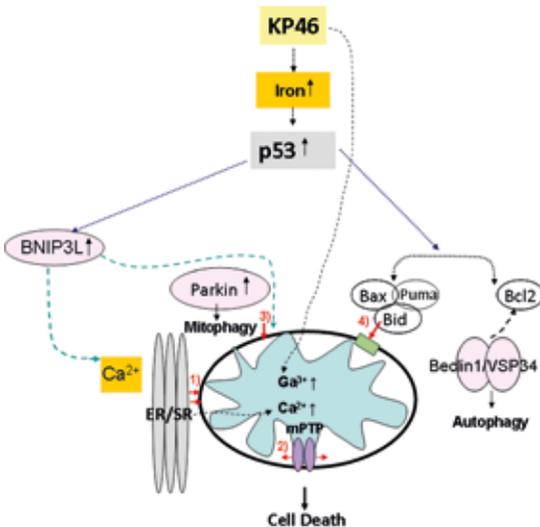
Zellulärer Stoffwechsel und Wachstum sind eng miteinander verknüpft und werden wesentlich von der Mitochondrien-Funktion determiniert: Die Mitochondrien liefern die für das Wachstum notwendigen Energien und Metaboliten und entscheiden über den programmierten Zelltod. Beide Mechanismen werden vom Tumor-Suppressor-Gen p53 mitbestimmt, ein Gen, das in Krebszellen am häufigsten mutiert ist.



Karin Nowikovsky

Karin Nowikovsky konnte in ihrem Projekt zeigen, dass KP46 – eine neue chemotherapeutische Substanz – über Tumor-Suppressor-Gen p53-abhängige Wege, den mitochondrialen Zelltod spezifisch in Tumorzellenkulturen bewirkt.

Die gewonnenen in-vitro-Ergebnisse werden an primären und metastatischen Tumoren mit unterschiedlichen p53 Mutationen evaluiert und sollen dazu beitragen, Therapien je nach individuellem p53 Status zu optimieren.



Durch die Aufnahme von KP46 kommt es zum zellulären Eisenabbau und zur mitochondrialen Akkumulation von KP46. Dies bewirkt direkte und indirekte p53 abhängige mitochondrielle Schäden die zum Zelltod führen:

- 1) Ca²⁺ Zunahme
- 2) Permeabilisierung der Membran
- 3) Abbau über die Mitophagie
- 4) Apoptosis

Schematische Darstellung des zytotoxischen Mechanismus von KP46

Machbarkeitsstudie für eine molekularbiologische Onkologie

Projekt: EXACT – Extended Analysis for Cancer Treatment

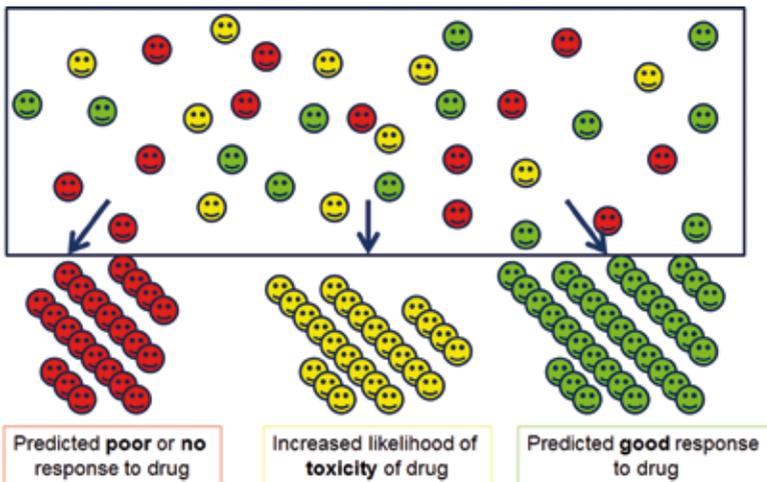
In seinen Untersuchungen prüft Gerald Prager die Durchführbarkeit eines personalisierten Behandlungskonzepts und schließt PatientInnen mit soliden Tumoren ein, bei denen keine Behandlungsoptionen mehr zur Verfügung stehen.



Gerald Prager

Ziel der Studie ist es, diesen KrebspatientInnen künftig individuelle Therapien anzubieten. Mit Hilfe eines molekularpathologischen Screenings werden 49 Onkogene auf 750 Mutationen hin untersucht und 12 Proteinexpressionen getestet.

Die Studie ist erfolgreich angelaufen und konnte bereits zahlreichen PatientInnen eine aussichtsreiche Therapieoption eröffnen.



Individualisierte Medizin in der Krebstherapie

Kritisch kranke KrebspatientInnen besser versorgen

Projekt: Etablierung eines multizentrischen Registers für schwerkranke KrebspatientInnen auf Intensivstationen

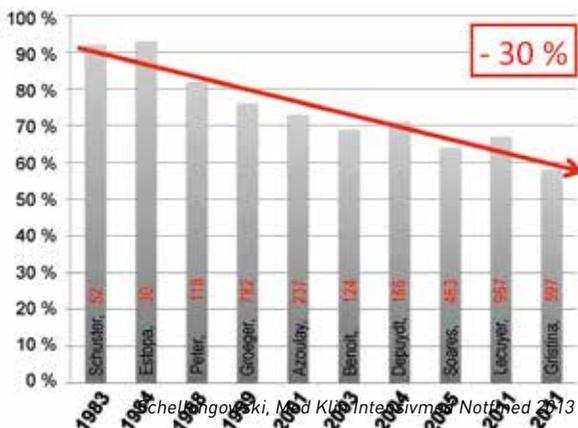
Viele KrebspatientInnen benötigen im Rahmen ihrer Erkrankung oder deren Therapie eine Behandlung auf der Intensivstation. Zahlreiche diagnostische und therapeutische Besonderheiten dieser PatientInnen erfordern eine besonders enge Zusammenarbeit von IntensivmedizinerInnen und HämatologInnen bzw. OnkologInnen.



Peter Schellongowski

In seinem Projekt analysiert Peter Schellongowski gemeinsam mit KollegInnen aus mehreren österreichischen und deutschen Universitätskliniken die spezifischen Bedürfnisse von circa 5.000 kritisch kranken KrebspatientInnen.

Die Ergebnisse dieser bis dato mit Abstand größten derartigen Studie werden das Verständnis für die Versorgung der betroffenen PatientInnen nachhaltig vertiefen.



Die Mortalität der häufigsten Aufnahmegründe kritisch kranker Krebspatienten auf eine Intensivstation ist kontinuierlich rückläufig. Das geplante Register-Projekt kann dazu beitragen, dass sich die Situation in Zukunft noch weiter verbessern lässt

Entwicklung der Mortalität internistischer, invasiv beatmeter KrebspatientInnen

Neue Therapieoption bei chronisch lymphatischer Leukämie

Projekt: Präklinische Evaluation und funktionale Analyse von Gliotoxin, einem wirksamen Hemmstoff des NOTCH-Rezeptors bei chronischer lymphatischer Leukämie

Gliotoxin ist ein potentes Schimmelpilzgift und beschleunigt den natürlichen Zelltod bei menschlichen Körperzellen.

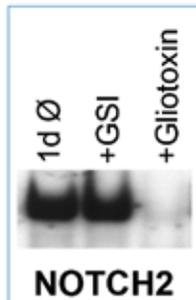
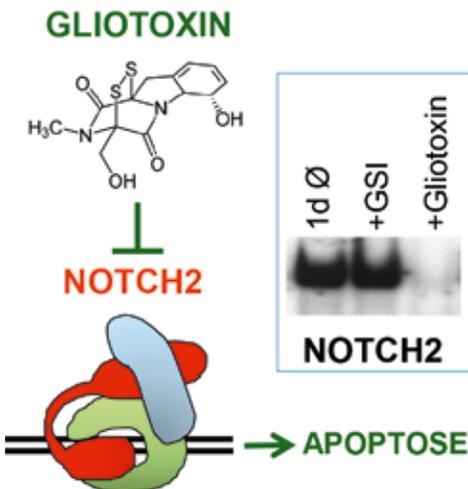
Gliotoxin ist auch für die medizinische Forschung interessant, da seine cytotoxische Wirkung auch bei Krebszellen nachgewiesen werden konnte. Möglicherweise kann Gliotoxin daher in der Krebstherapie Verwendung finden.

Als konkretes Anwendungsgebiet untersucht die Studie von Medhat Shehata und Rainer Hubmann, wie die cytotoxische Wirkung von Gliotoxin bei Krebszellen in der Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie verwendet werden kann.

Die Studie ist erfolgreich angelaufen und konnte zahlreichen PatientInnen eine aussichtsreiche Therapieoption eröffnen.



Medhat Shehata



Gliotoxin inhibiert den Transkriptionsfaktor NOTCH2 und induziert den natürlichen Zelltod (Apoptose) in CLL Zellen



Initiative **IK** Krebsforschung

9. Krebsforschungslauf

Samstag, 26. Sep. 2015
10 bis 14 Uhr

Universitätscampus
„Altes AKH“, Hof 2

www.initiative-krebsforschung.at

Spendenkonto

MedUni Wien

Verwendungszweck:

UE 711 01 043 (Initiative Krebsforschung)

IBAN: AT362011140410070700

BIC: GIBAATWW

**Attraktive Angebote
für Partner, Sponsoren
und Firmenteams**

Wir danken unseren Partnern

