

# Die Forschungsbeiträge 2018

Die Krebsliga Zürich stellte 400 000 Franken für die Forschung zur Verfügung. 16 Forschungsgesuche wurden eingereicht. Davon wurden neun bewilligt, fünf davon sind neue Projekte, vier waren Fortsetzungsgesuche. Wegen begrenzter Mittel wurde für einige Projekte nur ein Teilbetrag gesprochen.

Gesuchstellende/Institution	Titel des Gesuchs	Bewilligter Betrag in CHF
-----------------------------	-------------------	---------------------------

## Neue Projekte

<b>PhD Kerstin Gari</b> Institut für Molekulare Krebsforschung (IMCR), Universität Zürich	Cancer-associated up-regulation of an alternatively spliced DNA polymerase	<b>40 000</b>
--	--	---------------

Ursache oder Wirkung? Warum haben manche Krebsarten so grosse Mengen eines alternativen DNA-Replikationsfaktors? Die gesamte genetische Information, die eine Zelle für Leben und Wachstum benötigt, ist in der DNA gespeichert. Bevor sich eine Zelle teilen und vermehren kann, muss ihre gesamte DNA in einem Vorgang verdoppelt werden, den man als DNA-Replikation bezeichnet. In manchen Krebsarten finden sich deutlich höhere Mengen eines alternativen DNA-Replikationsfaktors als in gesunden Zellen. Mit diesem Projekt versuchen wir zu verstehen, ob diese höheren Mengen ursächlich an der Krebsentstehung beteiligt sind oder ob Krebszellen vielmehr von diesen höheren Mengen abhängig sind, um zu überleben. Diese Unterscheidung ist wichtig für das Design von neuen therapeutischen Ansätzen. Die sogenannte zielgerichtete Krebstherapie versucht die Achillesferse eines Tumors zu finden und anzugreifen, statt wahllos alle Zellen zu vernichten. Es versteht sich von selbst, dass dies nur möglich ist, wenn man ein genaues Verständnis der molekularen Zusammenhänge hat, die eine bestimmte Tumorart verursachen, bzw. die Faktoren kennt, die ein Tumor speziell zum Überleben benötigt.

<b>Dr. sc. hum. Michaela Kirschner</b> Klinik für Thoraxchirurgie Universitätsspital Zürich	The role of microRNAs in malignant pleural mesothelioma progression and resistance to chemo- and immunotherapy	<b>50 000</b>
---	--	---------------

Die genauen Mechanismen der im malignen Pleuramesotheliom häufig beobachteten Resistenz gegenüber Chemotherapie sind leider unzureichend geklärt, weshalb wir in diesem Projekt untersuchen, ob und wie sogenannte MikroRNAs, kleine Fragmente genetischen Materials, an der Therapieresistenz beteiligt sind.

<b>Dr. sc. nat. Philip Knobel</b> Klinik für Radio-Onkologie Universitätsspital Zürich	Exploring the interactome of ADAM17 in the tumor microenvironment and its role for radiation resistance	<b>25 970</b>
--	---	---------------

Wir haben das Protein ADAM17 identifiziert, welches die Radioresistenz von Lungentumoren reguliert. Nun sind wir an der Identifizierung von Proteinen interessiert, die eine Wechselwirkung mit dem Protein ADAM17 im Tumor-Mikromilieu eingehen und deren Hemmung die Bestrahlungsempfindlichkeit zusätzlich zur ADAM17-Hemmung weiter erhöht.

<b>Prof. Dr. sc. nat. ETH Martin Pruschy, PhD Jan Unkelbach</b> Klinik für Radio-Onkologie Universitätsspital Zürich	Radiotherapy treatment volume and its role for the tumor-oriented immune response	<b>35 000</b>
--	---	---------------

Die Radiotherapie wurde für lange Zeit als immunsupprimierend eingestuft – bahnbrechende Untersuchungen in den letzten Jahren zeigten jedoch, dass sie unter geeigneten Umständen auch immunstimulierend wirken kann. Dieses Forschungsprojekt untersucht eine wichtige Fragestellung an der Schnittstelle von Radiotherapie und Immuntherapie, nämlich die Rolle des bestrahlten Tumor- und Normalgewebevolumens für die immunstimulierende Wirkung der Radiotherapie. Diese präklinischen Untersuchungen haben das Potenzial, klinische Ansätze für die kombinierte Radioimmuntherapie weiter zu optimieren. Basierend auf unseren eigenen technischen Vorversuchen können wir nun mit der Unterstützung der Krebsliga Zürich dieses Forschungsprojekt im Rahmen einer PhD-Dissertation beginnen.

<b>Dr. sc. nat., Dr. med. Thomas Wälchli, Prof. Simon P. Hoerstrup</b> Klinik für Neurochirurgie und Neurowissenschaften Universitätsspital Zürich	Nogo-A is a negative regulator of CNS angiogenesis – molecular mechanisms and applications in brain tumors	<b>57 546</b>
--	--	---------------

Glioblastome sind tödliche Hirntumoren mit einer medianen Überlebenszeit von nur gerade 15 Monaten und typischerweise durch die Bildung neuer Blutgefässe (Neo-Angiogenese) charakterisiert. Dieses Projekt hat zum Ziel, die Funktion des als Nervenhemmer bekannten Proteins Nogo-A auf das Blutgefäss- sowie auf das Tumorwachstum von Glioblastomen zu untersuchen und so zum verbesserten molekularen Verständnis dieser Hirntumoren beizutragen.

### Fortsetzungsarbeiten

<b>PD Dr. med., Dr. phil. II Jean-Pierre Bourquin</b> Forschungszentrum für das Kind Kinderspital Zürich	Exploring the genomic landscape of myeloid and stem cell marker VNN2 positive unfavorable acute lymphoblastic leukemia	<b>57 546</b>
--	--	---------------

Dieses Projekt trägt zur Verbesserung der Einteilung der akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindesalter bei und identifiziert neu biologische Marker, welche Einblicke in Krankheitsmechanismen ermöglichen. Darauf basiert kann nun mit einer kostengünstigen Anpassung der initialen Diagnostik, eine Subgruppe mit einem erhöhten Rückfallrisiko identifiziert und ergänzende molekulare Diagnostik gezielt angewendet werden. Diese Ereignisse werden jetzt in einer Publikation vorgestellt. Herzlichen Dank für die für uns essentielle Unterstützung, damit wurde eine Doktorarbeit ermöglicht mit Ergebnissen von Interesse für die internationale Gemeinschaft.

<b>PhD Lothar Dieterich</b> Pharmazeutische Wissenschaften ETH Zürich	Tumor-derived extracellular vesicles – messengers that shape the lymph node microenvironment and control tumor immunity in melanoma	<b>39 370</b>
---	---	---------------

Tumorzellen kommunizieren auf vielfältige Weise mit den sie umgebenden Körperzellen, um ihr Wachstum und ihre Ausbreitung zu sichern. Eine Form dieser Kommunikation stellt die Abgabe sogenannter Mikrovesikel dar, die Informationen von Tumorzellen auf Körperzellen übertragen können, um deren Verhalten zu ändern. In unserem Forschungsprojekt haben wir bisher herausgefunden, dass diese Vesikel über die Lymphbahnen sehr schnell in die nächstgelegenen Lymphknoten transportiert werden können und dort sehr selektiv mit bestimmten Körperzellen interagieren. In der Folge kommt es zu typischen Veränderungen im Lymphknoten, die auch häufig in Tumor-drainierenden Lymphknoten beobachtet werden können, z.B. zu einer Schwellung des Knotens. Derzeit untersuchen wir genauer, wie dieser Prozess abläuft und welchen Einfluss er auf das Lymphsystem hat, um Wege zu finden, diesen Prozess medizinisch zu unterbinden.

<b>Dr. med., Dr. phil. Fabienne Meier-Abt, Dr. med. Alexandre Theocharides</b> Klinik für Hämatologie Universitätsspital Zürich	Identification of new therapeutic targets against hematopoietic malignancies by proteomic analysis of (pre)leukemic stem cells	<b>37 000</b>
---	--	---------------

Unser Projekt beabsichtigt, neue therapeutische Zielstrukturen in Stamm- und Vorläuferzellen des Blutes bei akuter myeloischer Leukämie (AML) und myeloproliferativen Neoplasien (MNP) zu identifizieren. AML und MNP sind aggressive Erkrankungen von Stamm- und Vorläuferzellen des Blutes mit schlechter Prognose. Deren Krankheitsprogression und -rezidive werden sogenannten präleukämischen Stammzellen (preLSCs) zugeschrieben. Diese preLSCs untersuchen wir mittels molekularen Breitspektrumanalysen hinsichtlich der Expression krankheitsspezifischer Zellproteine, deren Inaktivierung und Eliminatio- on potenziell neue Behandlungsstrategien für diese malignen Blutkrankheiten ermöglichen.

<b>PhD Olga Shakhova</b> Departement Onkologie und Hämatologie Universitätsspital Zürich	Delineating the molecular and cellular basis of therapy resistance in metastatic melanoma	<b>57 045</b>
---	---	---------------

Das metastasierende Melanom ist der aggressivste Hautkrebs. Eine grosse Herausforderung stellt die oft innert weniger Wochen auftretende Resistenz gegen die neuen, gezielten medikamentösen Therapien dar. Um den molekularen Mechanismus dieser Resistenzentwicklung zu untersuchen, wurde ein genetisches Mausmodell entwickelt, an welchem die Resistenzentwicklung wie auch die Rolle des Immunsystems in der Resistenzentwicklung untersucht werden können.

Anteil Krebsliga an Kosten Kantonal-Zürcherische Krebskommission	<b>20 000</b>
--	---------------

<b>Total</b>	<b>419 477</b>
--------------	----------------

Die Mitglieder der Kantonal-Zürcherischen Krebskommission haben auch 2018 hochstehende Projekte beurteilt und die besten den Verfahrensrichtlinien entsprechenden Projekte für die Förderung empfohlen. Für ihr grosses Engagement sei herzlich gedankt.

#### Kantonal-Zürcherische Krebskommission

Die Krebskommission ist eine eigenständige Organisation unter dem Patronat des Kantons Zürich und der Krebsliga Zürich. Als unabhängiges Fachgremium berät sie die Krebsliga Zürich bei der Vergabe ihrer Mittel für wissenschaftliche Krebsforschungsprojekte im Kanton Zürich.