

# Bericht über Forschungsbeiträge 2022

Die Krebsliga Zürich stellte 400 000 Franken für die Forschung zur Verfügung. Von den eingereichten 15 Forschungsgesuchen wurden von der Krebskommission acht als unterstützungswürdig beurteilt (3 Grund- und 5 Fortsetzungsgesuche). Die nachfolgenden Gesuche wurden zum Teil ganz oder mit Teilbeiträgen unterstützt.

Gesuchsteller:in/Institution	Titel des Gesuches	Bewilligter Betrag in CHF
------------------------------	--------------------	---------------------------

## Neue Projekte

<b>Dr. med. univ. et Dr. phil. Raphael Johannes Morscher Ph. D. Sarah Cherkaoui</b> Kinderspital Zürich	Precision Oncology Targeting of Folic Acid Metabolism in Pediatric Osteosarcoma	<b>79 096</b>
--	--	---------------

Die beiden grössten Herausforderungen in der Therapie von Kindern mit Krebs sind (I) die Heilung von Patienten mit Rückfall oder therapierefraktärem Krebs und (II) die Verringerung der Langzeitfolgen hochtoxischer Therapieschemata. Wir fokussieren uns in unserer Arbeit auf die Erforschung des Kindertumorstoffwechsels. Neue Medikamente, welche speziell auf den Stoffwechsel in Kindertumoren abzielen, haben das Potenzial, beide Herausforderungen zu bewältigen, da sie die Erbinformation der Kinder nicht schädigen (nicht genotoxische, gezielte Behandlungen). **In diesem Projekt fokussieren wir uns speziell auf die Entwicklung einer neuen gezielten Behandlung von Osteosarkomen (Knochenkrebs) in Kindern.** Im Speziellen untersuchen wir die Auswirkung von genetischen Veränderungen dieser Tumoren und ob diese eine Sensibilität gegen neue Inhibitoren des Folsäurestoffwechsels vermitteln. Die Experimente werden in enger Zusammenarbeit mit unseren klinisch-translationalen Partnern durchgeführt. Wir erhoffen uns dadurch, für diese tödliche Erkrankung neue Therapiewege zu finden.

<b>Prof. Dr. med. Nils Rupp Dr. sc. nat. Sandra Freiberger-Rupp</b> Institut für Pathologie, Zürich	Comprehensive Molecular Investigation of Fine Needle Aspirates from Salivary Gland Tumors for Advanced Diagnosis and Patient Management	<b>34 858</b>
--	---	---------------

Die feingewebliche Diagnostik von Speicheldrüsentumoren stellt uns aufgrund grosser mikroskopischer bildlicher Ähnlichkeiten von gutartigen und bösartigen Tumoren vor grosse Herausforderungen. In den letzten Jahren konnten viele dieser Tumoren auf molekularer Ebene charakterisiert werden, wobei einige dieser Veränderungen hochspezifisch für bestimmte Tumorarten, auch unabhängig vom mikroskopischen Bild, sind. Unsere Gruppe konnte an Gewebeprobe den weltweit ersten molekularen Test entwickeln, der praktisch alle diese bekannten molekularen Veränderungen erkennen kann. Die Feinnadelpunktion ist ein minimalinvasives Verfahren zur Gewinnung von Zellen aus Tumoren und wird vor allem im Kopf-Hals-Bereich als eines der ersten Verfahren zur Diagnostik von Tumoren verwendet. Das Ziel unseres Forschungsprojektes ist es, Material aus Feinnadelpunktionen, an denen keine eindeutige mikroskopisch-bildliche Diagnose gestellt werden kann, mit Hilfe unseres molekularen Tests («SalvGlandX») zu untersuchen. Aufgrund der oftmals hochspezifischen molekularen Veränderungen erhoffen wir uns eine exakte Diagnose des genauen Tumortyps und damit auch, ob es sich um einen gut- oder bösartigen Tumor handelt. Diese Testung kann unmittelbar im klinischen Alltag eingesetzt werden und das Patientenmanagement bei präziserer Diagnose erheblich verbessern. Somit kann die Operation Tumortyp-gerecht geplant werden.

<b>M. Sc. Kristin Stirm</b> Rechtsmedizin, Universität Zürich	Regulatory T-cells as drivers of tumor growth in diffuse large B-cell lymphoma	<b>38 000</b>
---	--	---------------

Die genaue Rolle der regulatorischen T-Zellen bei der Pathogenese des **diffus grosszelligen B-Zell-Lymphoms** ist weitgehend ungeklärt. Allerdings korreliert eine Tumorfiltration dieser suppressiven Immunzellen in bestimmten Subtypen dieser Krebsart mit einer schlechten Prognose der Patienten. Unsere Forschungsgruppe untersucht die molekularen und immunologischen Mechanismen einer Modulation des Tumormikromilieus durch regulatorische T-Zellen, die das Tumorwachstum fördern. Es konnte gezeigt werden, welchen Immunphenotyp die humanen und murinen intratumoralen regulatorischen T-Zellen aufweisen. Dadurch wurden spezifische Zielmoleküle identifiziert, die mit therapeutischem Nutzen blockiert werden können, um das Immunsystem zu reaktivieren, was im experimentellen Mausmodell das Tumorwachstum drastisch verzögern konnte. **Ziel:** Diese Forschungsarbeit soll dazu beitragen, effiziente Immuntherapieansätze zu identifizieren, um in einem Subset von Lymphompatienten regulatorische T-Zellen gezielt zu manipulieren, welche unbehandelt das Voranschreiten der Malignität begünstigen würden.

**Fortsetzungsprojekt**

<b>Dr. med. Dr. phil. Christian Britschgi</b> Universitätsspital Zürich	A High-Throughput Kinase Modulator Screen to identify Novel Therapeutic Options and Cellular Vulnerabilities in Clear Cell Sarcoma	<b>35 000</b> <b>46 866</b>
--	--	--------------------------------

Ziel unseres Projektes ist es, neue therapeutische Ansätze zur Behandlung von Klarzellkarzinomen zu identifizieren. Wir haben in einem Hochdurchsatz-Screen Arzneimittelkandidaten identifiziert und erfolgreich *in vitro* validiert. Nun möchten wir dies auch *in vivo* in Tiermodellen validieren und deren biochemischen Wirkmechanismus klären. Wir hoffen, damit neuartige Therapieoptionen zu entdecken und so zur Verbesserung der Behandlung dieses seltenen Weichgewebesarkomes beizutragen.

<b>Dr. med. Serena Galli</b> <b>Ph. D. César Nombela-Arrieta</b> Universitätsspital Zürich	Characterization of the Human Bone Marrow Microenvironment in Acute Myeloid Leukemia	<b>37 000</b>
--	--	---------------

Wir untersuchen in unserem Projekt, wie die Krebszellen bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie mit den Stromazellen, d. h. allen nicht blutbildenden Zellen, im Knochenmark interagieren. Ein detailliertes Verständnis dieser Wechselwirkungen soll dazu beitragen, neue Therapiestrategien zu identifizieren. Unsere bisherigen Analysen weisen darauf hin, dass in den Stromazellen von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie andere Signalwege aktiv sind als bei gesunden Spendern.

<b>Prof. Dr. med. Chantal Pauli</b> <b>Dr. phil. (Ph. D.) Lara Planas-Paz</b> Institut für Pathologie, Zürich	Targeting the purine biosynthesis pathway in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) – A Functional Precision Medicine Approach to target KRAS driven pancreatic cancers	<b>57 277</b>
---	--	---------------

Maligne Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse sind derzeit die vierthäufigste Ursache für krebsbedingte Todesfälle in Industrieländern. Aufgrund der aggressiven Biologie und Behandlungsresistenz wird derzeit erwartet, dass diese Erkrankung bis 2030 die zweithäufigste Ursache für krebsbedingte Todesfälle sein wird. Unser Wissen über die Biologie dieser Tumore ist in den letzten Jahren rasch gewachsen, jedoch konnte dieses Wissen nicht in erfolgreiche Therapien umgesetzt werden. Im Zeitalter der Präzisionsmedizin sind Strategien zur Bestätigung der therapeutischen Wirksamkeit und zur

Identifizierung zusätzlicher Behandlungsoptionen sowohl für Kliniker als auch für Patienten unverzichtbar geworden. Unser Labor für Systempathologie und funktionale Tumorpathologie im Institut für Pathologie und molekulare Pathologie im Unispital Zürich entwickelte eine Plattform im Labor, welche die direkte Medikamententestung an Krebszellen des Patienten erlaubt. Mit unserem Ansatz der direkten Medikamententestung konnten wir eine neuartige Wirkstoffkombination finden, welche sehr effizient die Zellen von diesen Bauchspeicheldrüsentumoren abtötet. Die hier generierten Daten werden die Grundlage für eine klinische Studie erbringen.

<p><b>Prof. Dr. med. Dr. sc. nat. Ana Sofia Guerreiro Stücklin</b>  <b>Ph. D. Martin Baumgartner</b>                  Kinderspital Zürich</p>	<p>Optimizing Therapies for BRAFV600E-driven Gliomas</p>	<p><b>35 000</b></p>
---	--	----------------------

Die Hauptursache für krebbsbedingte Mortalität im Kindesalter sind Hirntumoren. Davon sind Gliome die grösste Untergruppe, und einige davon werden durch BRAF-Gen-Mutationen verursacht. Das unterschiedliche Ansprechen der verschiedenen Gliome-Typen auf gezielt eingesetzte Therapien sowie erworbene Resistenzen und erneutes Tumorwachstum nach Ende der Therapie sind jedoch weiterhin ungelöste Probleme. Die intrazelluläre Signalübertragung wird von Enzymen (Kinasen) orchestriert, und Veränderungen ihrer Aktivität können das Ansprechen auf gezielte Therapien beeinflussen. Um diese Hypothese zu testen und die Suche nach ergänzenden gezielten Strategien zu beschleunigen, haben wir molekularbiologische Untersuchungssysteme verwendet. Damit haben wir ermittelt, wie sich die Neuverdrahtung intrazellulärer Netzwerke auf die Therapieresistenz auswirkt. Wir stellten fest, dass Dabrafenib-resistente Zellen im Vergleich zu ihrer Wildform des Genoms insgesamt weniger gut auf mehrere Medikamente ansprechen, was darauf hindeutet, dass eine chronische Exposition und Resistenz gegenüber dem Arzneiwirkstoff Dabrafenib zu einer Kreuzresistenz gegenüber mehreren Kinaseinhibitoren (besondere Wirkstoffe in der Tumortherapie) führen kann. Unsere Ergebnisse unterstützen die Entwicklung von neuen Behandlungsstrategien.

<p><b>Dr. med., Dr. sc. nat. Anna Bettina Sobottka-Brillout</b>  <b>Ph. D. Fabius Wiesmann</b>                  Universitätsspital Zürich</p>	<p>In-depth characterization of immune cell subsets in human prostate cancer.</p>	<p><b>37 000</b></p>
---	---	----------------------

Mittels spektraler Durchflusszytometrie konnten wir bereits beginnen, das Tumor-Immunitrat in humanen Prostatakarzinomen auf Einzelzellniveau zu analysieren. Unsere vorläufigen Daten weisen auf tumorspezifische Änderungen des Immunitrats in Prostatakarzinomen hin. Daneben haben wir eine deutliche altersabhängige Verteilung des Immunitrates beobachtet, was an das Konzept des sog. «inflammaging» denken lässt. Wir hoffen, mit unserer Forschungsarbeit ein besseres Verständnis der meist wenig immunogenen Prostatakarzinome zu erlangen und zu möglichen immuntherapeutischen Ansätzen in Prostatakarzinomen beizutragen.

<p>Anteil Krebsliga an Kosten Kantonal-Zürcherische Krebskommission</p>	<p><b>20 000</b></p>
<p><b>Total</b></p>	<p><b>420 097</b></p>

Die Mitglieder der Kantonal-Zürcherischen Krebskommission haben auch in diesem Jahr hochstehende Projekte beurteilt und die besten, den Verfahrensrichtlinien entsprechenden Projekte für die Förderung empfohlen. Für ihr Engagement und ihren grossen Arbeitsaufwand, den sie dafür geleistet haben, sei herzlich gedankt. •