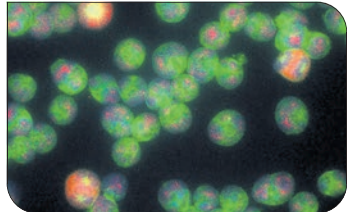


Grundlagenforschung in Österreich:

Beispiele für FWF-geförderte Spitzenforschung

Rolle des Immunsystems bei Krebs und Allergie



Die Forscherinnen und Forscher des Doktoratskollegs rund um Richard Greil erforschen die Frage, wie es das Immunsystem schafft, zwischen „Selbst“ und „Fremd“ sowie zwischen harmlosen und gefährlichen Mikroorganismen zu unterscheiden.

Das virale Transportom



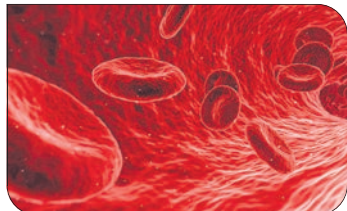
Um neue Einsichten bei Viruserkrankungen (auch Krebs kann durch Viren ausgelöst werden) zu gewinnen, untersucht Giulio Superti-Furga mit seinem Team am CeMM, welche Rolle Transportproteine der Zellmembran spielen.

Erfolgsgeschichte Kinderkrebsforschung



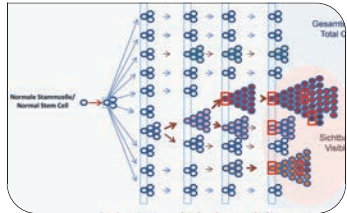
Die Kinderonkologin Ruth Ladenstein koordiniert die klinischen Studien der St. Anna Kinderkrebsforschung und entwickelt innovative Immuntherapien gegen Krebs: Ziel ist es, die Überlebenschancen krebskranker Kinder zu verbessern.

Therapieprognosen verbessern



Michael Speicher erforscht an der Medizinischen Universität Graz die Eigenschaften zirkulierender Tumorzellen. Ziel ist es, die Prognosen von Krebstherapien besser bestimmen und genauere Aussagen zum Therapieverlauf treffen zu können.

Krebsentwicklung



Peter Valent arbeitet mit seinem Team daran, Frühstadien von Krebsstammzellen zu erkennen und zu eliminieren, um Krebs zu bekämpfen.

Warum Krebs so vielfältig ist und

Krebsforschung.

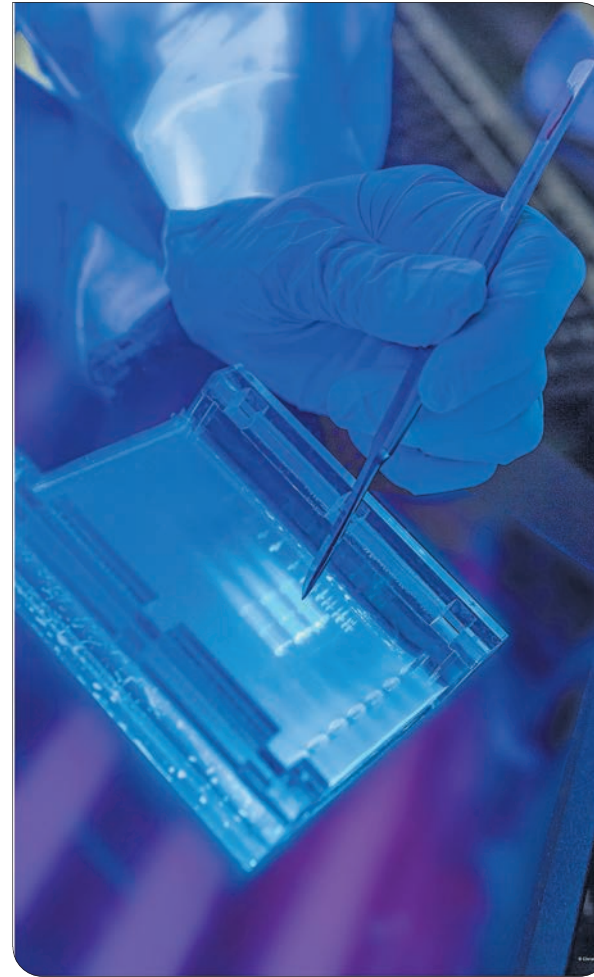
Es gibt unzählige Ursachen für Krebs. Daher ist eine breit angelegte Forschung wichtig.

Ungefähr jeder vierte Todesfall ist auf eine Krebserkrankung zurückzuführen. Die Fortschritte in der Krebsforschung und -behandlung waren in jüngster Zeit beachtlich - bei vielen Krebsarten steigen die Überlebensraten und liegen teilweise sogar bei über 90 Prozent; manche Krebsarten sind allerdings unverändert ein Todesurteil.

Krebs ist nicht gleich Krebs, das macht Forschung und Therapie sehr komplex. Es gibt unzählige mögliche Gründe, warum eine Zelle unkontrolliert zu wuchern beginnt und „entartet“. Ein und dieselbe Manifestation von Krebs kann bei zwei PatientInnen auf unterschiedliche Mutationen zurückgehen. „Die Vielfältigkeit ist einer der Gründe, warum es keine einheitliche Standard-Therapie gegen Krebs gibt“, erläutert Maria Sibilia, Leiterin des Instituts für Krebsforschung der Medizinischen Universität Wien. Es gebe - im Gegenteil - sehr viele mögliche Therapieformen, die aber leider nicht bei allen PatientInnen wirken.

Um an Krebs erkrankten Menschen bestmöglich helfen zu können, muss der Tumor so gut wie möglich verstanden und charakterisiert werden. Das ist ziemlich komplex: Tumore bestehen aus vielen verschiedenen Zelltypen. Neben Immunzellen, Fibroblasten, Gefäßen usw. müssen die eigentlichen Krebszellen erst einmal erkannt werden. Das geschieht u. a. durch Mikroskopie, eine gängige Methode zur Identifizierung und Charakterisierung von Tumoren. Weiters können Zell-spezifische Marker an verschiedene Zelltypen - so auch Krebszellen - angehängt werden, was eine Separierung der unterschiedlich markierten Zellen zulässt. Das wird durch eine Methode namens „Durchfluss-Zytometrie“ ermöglicht, bei der in hohem Tempo jede einzelne Zelle durch Lichtsensoren identifiziert wird. Derart isolierte Krebszellen können nun in einem weiteren Schritt, dank ihrer besonderen Eigenschaft, sich unendlich oft zu teilen, im Labor angezüchtet werden. Schließlich werden die kultivierten Krebszellen mit einer Reihe von Tests untersucht, um ihre

„Man muss für alle Möglichkeiten offen sein. Dinge können sich in völlig neue Richtungen entwickeln.“



Jahrelange Grundlagenforschung an biologischen Vorgängen legt die Basis für Fortschritte in der Krebstherapie. Häufig erweisen sich

„Achillesferse“ zu finden - was die Basis für die Auswahl einer Therapie sein kann.

Personalisierte Behandlung

Auf diese Weise ist unter Umständen eine Vorhersage möglich, ob eine Patientin, ein Patient auf eine bestimmte Behandlung ansprechen wird: Diese „Stratifizierung“ ist ein Schritt auf dem Weg zu einer personalisierten Medizin.

Dafür ist sehr viel Wissen über die verschiedenen Krebsformen und die zugrundeliegenden biologischen und biochemischen Mechanismen notwendig. Und das erfordert wiederum jahrzehntelange Grundlagenforschung. Diese müsse möglichst breit angelegt sein, betont Veronika Sexl, Leiterin des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie der Veterinärmedizinischen Universität Wien. „Die Grundlagenforschung ist die Basis einer Pyramide. Dann wird es immer spitzer, bis ein Forschungsergebnis beim Patienten oder der Patientin ankommt“, erläutert sie. Häufig führt der Weg zum Ziel über Umwege und über Entdeckungen, die in einem ganz anderen Zusammenhang gemacht wurden.

„Viele der heutigen Medikamente beruhen auf der Arbeit von in der Grundlagenforschung tätigen Wissenschaftlern, die damals keine Vorstellung davon hatten, dass daraus jemals ein Medikament werden könnte“, erklärt Sibilia. Als Beispiel führt sie die Entdeckung des EGF (epidermalen Wachstumsfaktor) an: Dieser wurde ursprünglich bei Mäusen und Schafen entdeckt: „Wenn man diese Substanz gespritzt hat, >

haben neugeborene Tiere die Augen schneller geöffnet. Erst später wurde der dazugehörige Rezeptor (EGFR) entdeckt und in Zusammenhang mit dem Wachstum von Krebszellen gebracht. Schließlich wurde dieses Wissen in der Krebsforschung angewandt - erst mehr als 30 Jahre später wurden dagegen Krebsmedikamente (Hemmer des EGFR) entwickelt.“ Diese hemmen das Protein EGFR, das in vielen Zellen eine wichtige Rolle beim Wachstum und bei der Differenzierung (Entwicklung zu bestimmten Zelltypen) spielt. Nachdem man entdeckt hatte, dass z. B. Lungen- oder Dickdarmtumore einen deutlich erhöhten EGFR Gehalt aufwiesen, galten Inhibitoren dagegen als scharfe Waffe gegen Krebs.

Doch die Zusammenhänge sind viel komplizierter als man zu-

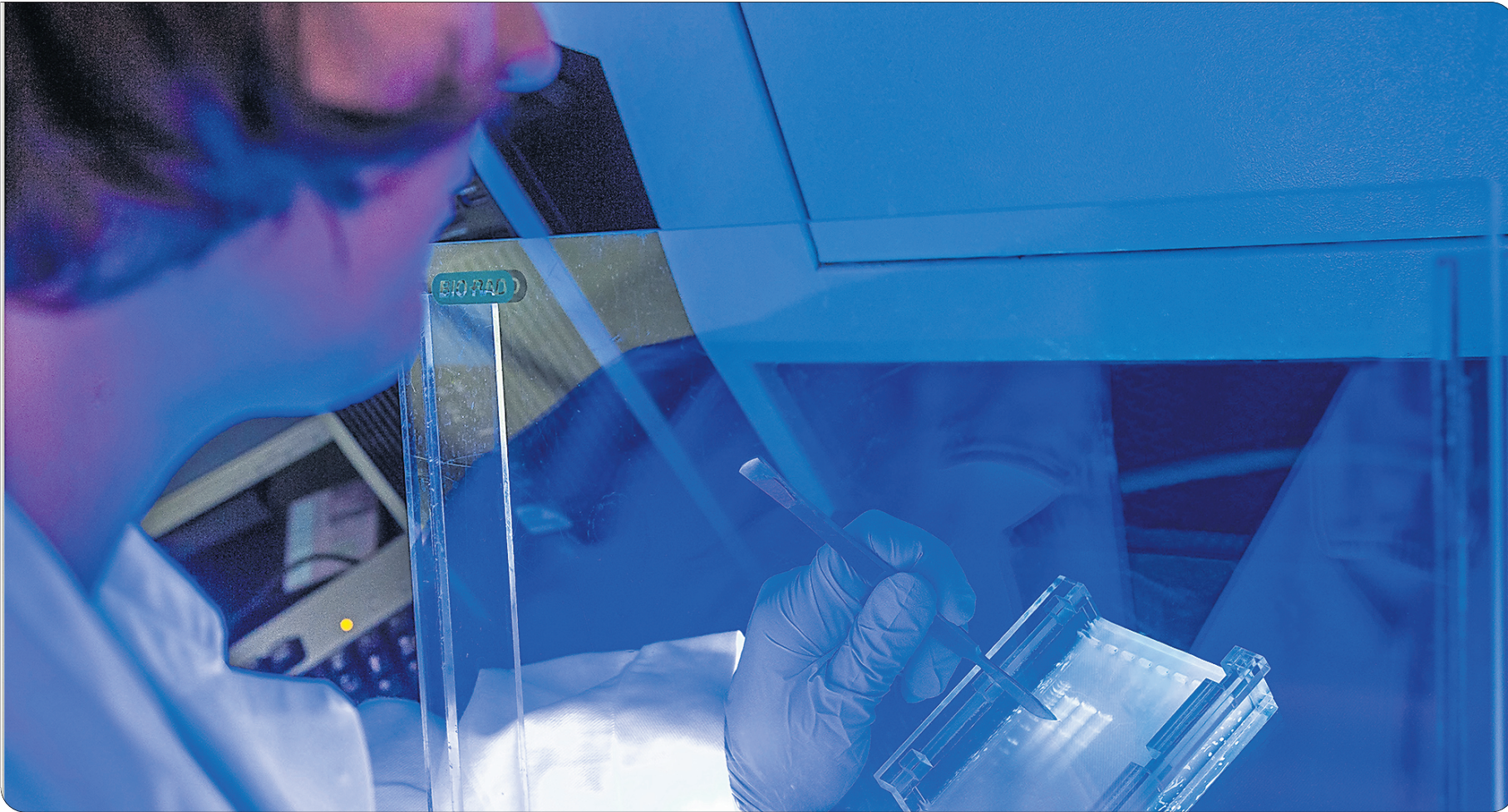
nächst dachte. Bei vorklinischen Versuchen zeigte sich, dass in manchen Fällen die Tumorzellen durch die EGFR-Inhibitoren nicht gehemmt wurden, sondern, im Gegenteil, noch schneller wuchsen. Sibillas Arbeitsgruppe hat nach langen Untersuchungsreihen die Gründe dafür gefunden: EGFR-Inhibitoren wirken nicht nur auf Tumorzellen ein, sondern auch auf bestimmte Immunzellen (Makrophagen), welche die Krebszellen eigentlich bekämpfen sollen. Bis dahin, so Sibilia, sei nicht einmal bekannt gewesen, dass EGFR in diesen Immunzellen überhaupt existierten. In der Folge gelang es, gleich zwei voneinander unabhängige Mechanismen zu identifizieren, wie EGFR die Aktivität von Immunzellen verändert. Dieses neuentdeckte Potenzial zur Im-

Völlig neue Impulse

„Diese neuen Ergebnisse bilden die Basis für die Entwicklung von epigenetischen Biomarkern für eine verlässliche Vorhersage des Krankheitsverlaufs“, kommentiert Kovar. Und: „Nach zwei Jahrzehnten der Stagnation in der Therapie dieser bösen Erkrankung versprechen wir uns neue Impulse für die personalisierte Behandlung der Patientinnen und Patientinnen.“

Es gibt allerdings auch noch andere Mechanismen, die zur Entstehung von Krebs führen können. Mit einem davon, nämlich mit Fehlern bei der Zellteilung, hat sich die Forschungsgruppe um Andreas

seine Behandlung so schwierig



Erkenntnisse aus ganz anderen Bereichen als wichtig – oft auch erst Jahrzehnten nach ihrer Entdeckung.

haben neugeborene Tiere die Augen schneller geöffnet. Erst später wurde der dazugehörige Rezeptor (EGFR) entdeckt und in Zusammenhang mit dem Wachstum von Krebszellen gebracht. Schließlich wurde dieses Wissen in der Krebsforschung angewandt - erst mehr als 30 Jahre später wurden dagegen Krebsmedikamente (Hemmer des EGFR) entwickelt.“ Diese hemmen das Protein EGFR, das in vielen Zellen eine wichtige Rolle beim Wachstum und bei der Differenzierung (Entwicklung zu bestimmten Zelltypen) spielt. Nachdem man entdeckt hatte, dass z. B. Lungen- oder Dickdarmtumore einen deutlich erhöhten EGFR Gehalt aufwiesen, galten Inhibitoren dagegen als scharfe Waffe gegen Krebs.

Doch die Zusammenhänge sind viel komplizierter als man zu-

nächst dachte. Bei vorklinischen Versuchen zeigte sich, dass in manchen Fällen die Tumorzellen durch die EGFR-Inhibitoren nicht gehemmt wurden, sondern, im Gegenteil, noch schneller wuchsen. Sibillas Arbeitsgruppe hat nach langen Untersuchungsreihen die Gründe dafür gefunden: EGFR-Inhibitoren wirken nicht nur auf Tumorzellen ein, sondern auch auf bestimmte Immunzellen (Makrophagen), welche die Krebszellen eigentlich bekämpfen sollen. Bis dahin, so Sibilia, sei nicht einmal bekannt gewesen, dass EGFR in diesen Immunzellen überhaupt existierten. In der Folge gelang es, gleich zwei voneinander unabhängige Mechanismen zu identifizieren, wie EGFR die Aktivität von Immunzellen verändert. Dieses neuentdeckte Potenzial zur Im-

nächst dachte. Bei vorklinischen Versuchen zeigte sich, dass in manchen Fällen die Tumorzellen durch die EGFR-Inhibitoren nicht gehemmt wurden, sondern, im Gegenteil, noch schneller wuchsen. Sibillas Arbeitsgruppe hat nach langen Untersuchungsreihen die Gründe dafür gefunden: EGFR-Inhibitoren wirken nicht nur auf Tumorzellen ein, sondern auch auf bestimmte Immunzellen (Makrophagen), welche die Krebszellen eigentlich bekämpfen sollen. Bis dahin, so Sibilia, sei nicht einmal bekannt gewesen, dass EGFR in diesen Immunzellen überhaupt existierten. In der Folge gelang es, gleich zwei voneinander unabhängige Mechanismen zu identifizieren, wie EGFR die Aktivität von Immunzellen verändert. Dieses neuentdeckte Potenzial zur Im-

munmodulation ist nun die Grundlage für weitere Forschungen, die zu neuen Ansätzen in der Krebsimmuntherapie führen können.

Komplexe Immuntherapien

Immuntherapien erleben derzeit einen Boom - seit bewiesen wurde, dass das Immunsystem nicht nur körperfremde Eindringlinge, wie z. B. krankmachende Viren, erkennt und bekämpft, sondern dass Immunzellen auch entartete Körperzellen erkennen und in den meisten Fällen vernichten.

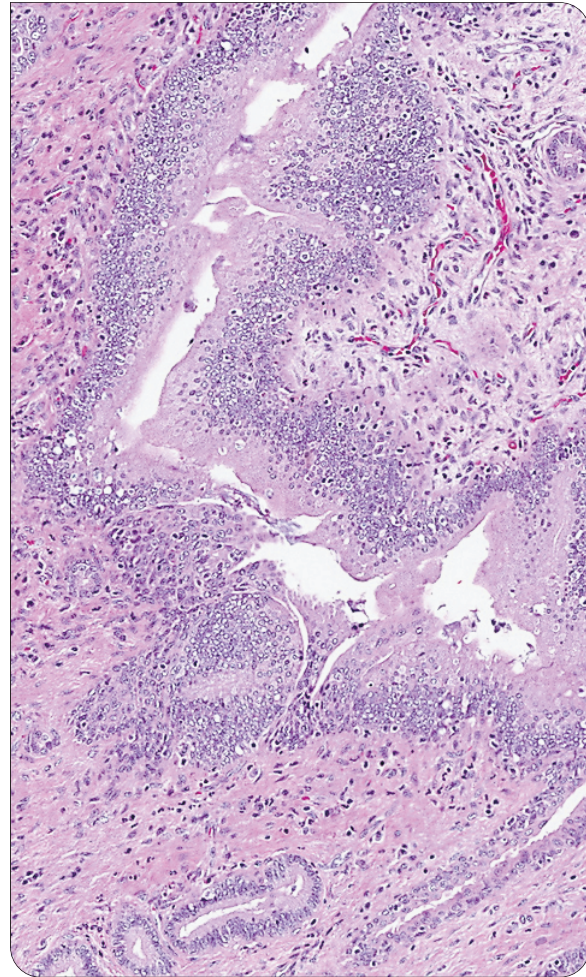
Einem solchen Mechanismus ist auch Sexl in einem ihrer Leukämie-Projekte auf der Spur: Ihre Arbeitsgruppe untersucht die Rolle von natürlichen Killerzellen (NK-Zellen), die ein erstes Bollwerk des Körpers gegen Viren und entartete Zellen darstellen. Bedeutung ha-

ben NK-Zellen offenbar bei der Abwehr der „Minimalen Resterkrankung“. Darunter versteht man Krebszellen, die gegen eine Chemotherapie resistent sind und trotz erfolgreicher Behandlung im Körper verbleiben. Sie können jahrelang ruhen und irgendwann einen neuerlichen Krankheitsausbruch verursachen. Es gibt Hinweise, dass bestimmte Proteine (CDK8), die den Zellzyklus regulieren, auch die NK-Zellaktivität verändern. Nun wird getestet, ob CDK8 ein therapeutisches Zielmolekül ist, dessen Hemmung die Tumorablehr verbessern könnte.

Bei der Beschäftigung mit einem anderen Protein, CDK6, entdeckte Sexls Arbeitsgruppe, dass es nicht nur das Zellwachstum reguliert, sondern in Tumorzellen eine weitere Aufgabe erfüllt: Es ak-

ben NK-Zellen offenbar bei der Abwehr der „Minimalen Resterkrankung“. Darunter versteht man Krebszellen, die gegen eine Chemotherapie resistent sind und trotz erfolgreicher Behandlung im Körper verbleiben. Sie können jahrelang ruhen und irgendwann einen neuerlichen Krankheitsausbruch verursachen. Es gibt Hinweise, dass bestimmte Proteine (CDK8), die den Zellzyklus regulieren, auch die NK-Zellaktivität verändern. Nun wird getestet, ob CDK8 ein therapeutisches Zielmolekül ist, dessen Hemmung die Tumorablehr verbessern könnte.

Bei der Beschäftigung mit einem anderen Protein, CDK6, entdeckte Sexls Arbeitsgruppe, dass es nicht nur das Zellwachstum reguliert, sondern in Tumorzellen eine weitere Aufgabe erfüllt: Es ak-



[MedUni Wien (2), CA Martinelli]

tiviert für den Krebs wichtige Gene. „Wir haben zehn Jahre gebraucht, bis wir diesen Zusammenhang verstanden haben“, so Sexl. „Es gibt Inhibitoren gegen dieses Protein - diese wurden 2013 als „breakthrough of the year“ gefeiert.“ Aber: „Wir verstehen noch nicht genau, welche Aufgaben gehemmt werden - und daher werden sie nicht optimal eingesetzt.“ Nun sucht man nach Wirkstoffen, die beide Funktionen des Proteins hemmen („Superinhibitoren“). „Hier ist ein enormes therapeutisches Potenzial, das wir hoffentlich ausschöpfen können, das wir momentan aber nicht erwischen.“

Viele ungeklärte Fragen

Neben solchen Neuentdeckungen beschäftigt die Krebsforschung unverändert ein uraltes Problem: das der Resistenzen. Viele Therapeutika verlieren im Lauf der Zeit ihre Wirkung. „Wir wollen das verstehen. Und wir wollen auch verstehen, wie man Resistenzen von vornherein unterdrücken kann“, nennt Sexl ein großes Ziel.

Sibilia spricht ein anderes drängendes Problem an: Derzeit würden häufig mehrere Therapien verknüpft - in der Erwartung, dass sie sich gegenseitig unterstützen. Allerdings wisse man nicht wirklich, wie sich die Therapien gegenseitig beeinflussen. „Wir versuchen, dieses komplexe Wechselspiel besser zu verstehen, um herauszufinden, wie man strategisch wichtige Therapeutika anwenden sollte, damit sie besser wirken“, so Sibilia.

Fragen über Fragen also. Die Neugier, so stellt Sexl fest, sei ein wichtiger Innovationsgenerator: „Man muss für alle Möglichkeiten offen sein und Neues denken. Dinge können sich in völlig neue Richtungen entwickeln, die vorher nicht denkbar sind.“

Die intensive Grundlagenforschung bringt jedenfalls große Fortschritte mit sich. Die Diagnose Krebs ist heute kein Todesurteil mehr: Viele Tumorleiden sind gut behandelbar, manche werden auf Jahrzehnte geheilt, andere können in chronische Krankheiten umgewandelt werden. Mit jeder weiteren Erkenntnis aus der stetig wachsenden Zusammenarbeit von Grundlagenforschern in der sogenannten „translationalen Forschung“ steigt die Hoffnung, irgendwann allen Patienten und Patientinnen entscheidend helfen zu können.

Auch Störungen der Zellteilung können Krebs auslösen

Fehlerhafte Regulierung. Wenn die Verteilung der Chromosomen auf die Tochterzellen gestört ist, können Schäden im Erbgut entstehen, die am Ende Krebs auslösen können. Die Zusammenhänge dabei sind ziemlich komplex.

Krebs gilt als Krankheit der Gene. Mittlerweile sind mehr als 400 Gene bekannt, die im Falle einer Mutation ein unkontrolliertes Wachstum von Zellen begünstigen. Treten mehrere Genmutationen zugleich auf, kann daraus ein Tumor entstehen. Jede der Mutationen kann einen anderen Grund haben. Zu den Hauptursachen zählen Umwelt und Lebensstil - etwa UV-Strahlung, Zigarettenrauch, Alkohol, Gifte in der Nahrung oder Asbest. Im Laufe der Jahre hinterlassen diese Einflüsse immer mehr Schäden im Erbgut, die von den körpereigenen Reparaturmechanismen nicht eliminiert werden können. Manche Mutationen sind überdies erblich und werden von Eltern an die Kinder weitergegeben. Dazu zählen z. B. Genvarianten, die die Wahrscheinlichkeit von bestimmten Brust- oder Eierstockkrebsarten erhöhen.

Es gibt allerdings auch noch andere Mechanismen, die zur Entstehung von Krebs führen können. Mit einem davon, nämlich mit Fehlern bei der Zellteilung, hat sich die Forschungsgruppe um Andreas

Villunger von der Medizin-Uni Innsbruck befasst. Zur Entwicklung von Krebszellen kann z. B. eine unvollständige Zellteilung führen: Die Zelle bereitet zwar die Teilung vor und die Chromosomen werden dupliziert, doch die eigentliche Teilung wird dann nicht vollzogen. Solche Zellen werden „tetraploid“ genannt, sie haben im Gegensatz zu gesunden Zellen nicht zwei, sondern vier Chromosomensätze. Eine derartige Zelle ist normal lebensfähig, problematisch

wird es aber bei der nächsten Zellteilung, bei der die vielen Chromosomen nicht richtig auf die beiden neuen Zellen verteilt werden. Der Grund ist, dass nicht nur das Erbgut in vierfacher Ausführung vorliegt, sondern sich auch die Zahl der sogenannten „Zentrosomen“ verdoppelt hat. Deren Aufgabe ist es, die Chromosomen für die Teilung richtig anzuordnen. Die Folge ist eine asymmetrische Zellteilung, die mit Schäden im Erbgut einhergeht - was Krebs auslösen kann.



Veronika Sexl



Maria Sibilia

Pavillon kuratiert von Pavillon curated by

Veronika Sexl ist Leiterin des Institutes für Pharmakologie und Toxikologie an der Veterinärmedizinischen Universität Wien. Sie leitet zahlreiche FWF-geförderte Projekte. Darüber hinaus erhielt sie den vom Europäischen Forschungsrat finanzierten ERC Advanced Grant 2016.

Maria Sibilia ist Leiterin des Institutes für Krebsforschung an der Medizinischen Universität Wien. Sie leitet zahlreiche FWF-geförderte Projekte. Darüber hinaus erhielt sie den vom Europäischen Forschungsrat finanzierten ERC Advanced Grant 2016.

Mit Beiträgen von With contributions from

Tanja Hartmann

Andreas Villunger

Heinrich Kovar

Logo of the University of Vienna (Medizinische Universität Wien)

Logo of the University of Vienna (Medizinische Universität Wien)

Logo of the University of Vienna (Medizinische Universität Wien)

Logo of the University of Vienna (Medizinische Universität Wien)

Logo of the University of Vienna (Medizinische Universität Wien)

Logo of the University of Vienna (Medizinische Universität Wien)