

Bericht über Forschungsbeiträge 2019

Im Jahr 2019 stellte die Krebsliga Zürich 400 000 Franken für die Forschung zur Verfügung. Davon wurden **251 114.15 Franken** vergeben. Von den eingereichten acht Forschungsgesuchen wurden von der Krebskommission fünf als unterstützungswürdig beurteilt und einige davon mit Teilbeträgen unterstützt.

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

Neue Projekte

Dr. med. Dr. rer. nat. Christian Britschgi Medizinische Onkologie Universität Zürich	A High-Throughput Kinase Modulator Screen to identify Novel Therapeutic Options and Cellular in Clear Cell Sarcoma	70 139
---	--	---------------

Ziel unseres Projekts ist es, neue therapeutische Ansätze zur Behandlung von Klarzellsarkomen zu identifizieren. Wir haben einen Hochdurchsatz-Screen durchgeführt und potenzielle Arzneimittelkandidaten identifiziert, die wir nun in vitro und in vivo in Tiermodellen validieren werden. Wir hoffen, damit neuartige Therapieoptionen zu identifizieren und zur Verbesserung der Behandlung dieses seltenen und aggressiven Weichgewebe-Sarkoms beizutragen.

Dr. sc. nat. Sandra Freiberger-Rupp, Dr. med. M. Sc. Grégoire B. Morand, Dr. med. Niels J. Rupp Institut für Pathologie und Molekularpathologie Universitätsspital Zürich	Investigation of novel marker combinations to predict response to immunotherapy in mucosal melanoma	39 553
--	---	---------------

Die sogenannte Immuntherapie ist ein Meilenstein in der Krebstherapie. Oftmals können Patienten dauerhaft von diesem neuartigen Therapieansatz profitieren. Allerdings sprechen nicht alle Tumoren darauf an und es können schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten. Dieses Forschungsprojekt befasst sich mit der Frage, wie man vor einer allfälligen Immuntherapie bei Patienten mit einer aggressiven, dem schwarzen Hautkrebs ähnlichen Form des Schleimhautkrebses anhand molekularer Studien des entnommenen Tumorgewebes ein derartiges Ansprechen voraussagen kann. Ziel ist es also, möglichst nur diejenigen Patienten für die Therapie auszuwählen, welche mit einer hohen Wahrscheinlichkeit davon profitieren können.

PhD Jang Jae-Hwi Departement der Brustchirurgie Universitätsspital Zürich	Targeting lung cancer by CD26/DPP4 inhibition in combination with anti-PD-L1 antibody	71 600
--	---	---------------

Das Lungenkarzinom gehört zu den häufigsten Todesursachen von Patienten, welche an einem Malignom erkrankt sind. Wir konnten in grossen Patientenkollektiven zeigen, dass, sofern das Molekül CD26 / DPP4 im nichtkleinzelligen Lungenkarzinom überexprimiert ist, die Mortalität deutlich erhöht ist. Diese Tatsache veranlasste uns, einen klinisch etablierten Inhibitor der CD26 / DPP4 in Lungenkarzinom-Tiermodellen zu testen. Durch die Hemmung von CD26 / DPP4 fanden wir eine verringerte Grösse des Tumors gemeinsam mit erhöhten proinflammatorischen sowie tumorinfiltrierenden NK-Zellen. Darüber hinaus war die Expression des sog. Checkpoint-Ligand PD-L1 signifikant mit der Expression von CD26 / DPP4 in Patientenproben mit Lungenkarzinom assoziiert. Wir planen daher

eine Kombinationstherapie einer CD26-DPP4-Hemmung mit dem PD-L1-Antagonisten Immun-Checkpoint-Inhibitor (ICI). Um unsere Hypothese zu testen, führen wir derzeit Pilotversuche in Lungenkrebsmodellen durch, um die bestwirksame Kombinationsdosis eines CD26-DPP4-Inhibitors und der Checkpoint-Hemmung für einen optimalen, synergistischen Therapieeffekt zu finden. Neben In-vivo-Tests entwickeln wir ein neues 3-D-Zellkulturformat mit primären, von Patienten stammenden Lungenkarzinomzellen, welche ex vivo kokultiviert werden. Dieser neuartige 3-D-Ex-vivo-Tumor mit vom Patienten stammenden Karzinomgewebe soll es uns ermöglichen, einen echten, personalisierten Therapieansatz zu etablieren.

PhD Abdullah Kahraman Labor für Molekulare Tumor- Profilierung, Schlieren	Genome-wide identification of druggable non-co-ding cancer driver mutations via aberrant alternative splicing in prostate and pan-cancer	59 821
--	--	---------------

Wir suchen in nichtprotein kodierenden Bereichen von Krebsgenomen nach Mutationen, die die Expression von alternativen Proteinisofomen fördern. Diese Mutationen stellen eine neue Klasse von diagnostisch relevanten Biomarkern dar, welche neue Therapieansätze ermöglichen werden.

Dr. med. M. Sc. Grégoire B. Morand, Dr. med. Niels J. Rupp Klinik für Ohren-, Nasen-, Halskrankheiten Universitätsspital Zürich	Investigation of the prognostic importance of tumor hypoxia in oral squamous cell carcinoma by immunohistochemical and metabolic molecular tumor imaging	10 000
---	--	---------------

Der Mundhöhlenkrebs ist eine bösartige Neubildung der Schleimhaut, welche durch das lokale Einwachsen in benachbarte Strukturen mit häufigem Auftreten von Tochtergeschwülsten in Lymphknoten charakterisiert ist. Aufgrund der erhöhten Zellteilung und des unkontrollierten Wachstums muss der Tumor mit einer verminderten Sauerstoffversorgung zurechtkommen. Eine Überlebensstrategie des Tumors ist dabei ein erhöhter Verbrauch von Zucker zur Energiegewinnung. Diese Eigenschaft wird in der Klinik mit dem Einsatz der kombinierten nuklearmedizinisch-radiologischen FDG-PET-Bildgebung ausgenutzt, bei der radioaktiv markierter Zucker im Tumor sichtbar gemacht und mit dem Schnittbild in Zusammenhang gebracht werden kann. Bis jetzt ist jedoch noch unklar, ob das Ausmass des Zuckerverbrauchs mit den Aggressivitätsmerkmalen des Tumors korreliert. Mit diesem Vorhaben möchten wir den Zusammenhang zwischen Zuckerkonsum eines Mundhöhlenkrebses und seinen Aggressivitätsmerkmalen untersuchen. Spezifisch wollen wir untersuchen, ob die Zuckeranreicherung, welche wir in der FDG-PET Bildgebung feststellen und messen können, mit dem Vorhandensein von gewissen Eiweissmolekülen in bzw. an der Tumorzelloberfläche korreliert, die bekanntermassen bei Sauerstoffmangel ausgebildet werden. Dank der Unterstützung der Krebsliga Zürich konnte nun eine Kohorte von mehr als 100 Patienten mit Mundhöhlenkrebs, welche am Universitätsspital Zürich behandelt worden sind, untersucht werden. Die Muster von drei verschiedenen Eiweissmolekülen wurden nun am Gewebe aller Tumoren der Studienkohorte bestimmt und werden derzeit ausgewertet. Die endgültige Analyse in Zusammenhang mit dem klinischen Verlauf und der Zuckeraufnahme in der FDG-PET/CT-Bildgebung ist noch ausstehend, aber die ersten Resultate sind bereits vielversprechend. Anfang 2020 sollten tiefgreifende Analysen vorliegen und die Veröffentlichung der Arbeit ist für den Sommer 2020 vorgesehen.

Anteil Krebsliga an Kosten Kantonal-Zürcherische Krebskommission	20 000
--	---------------

Total	271 114
--------------	----------------

Die Mitglieder der Kantonal-Zürcherischen Krebskommission haben auch 2019 hochstehende Projekte beurteilt und die besten, den Verfahrensrichtlinien entsprechende Projekte für die Förderung empfohlen. Für ihr Engagement und ihren grossen Arbeitsaufwand sei herzlich gedankt. **Präsidentin der Kommission: Dr. med. Barbara Federspiel.**