

Forschungsbeiträge 2020

Die Krebsliga Zürich stellte im Jahr 2020 insgesamt **400 000 Franken** zur Verfügung, welche für die Forschung vergeben wurden. 17 Forschungsgesuche wurden eingereicht. Die Mitglieder der Kantonal-Zürcherischen Krebskommission haben die hochstehenden Projekte beurteilt und die besten, den Verfahrensrichtlinien entsprechenden Projekte für die Förderung empfohlen. **Sechs Forschungsgesuche beurteilte die Kantonal-Zürcherische Krebskommission als unterstützungswürdig** (vier Grund- und zwei Fortsetzungsgesuche). Diese wurden teils mit Teilbeiträgen unterstützt. Die Krebsliga Zürich dankt der Kommission für ihr Engagement und ihre sorgfältige Arbeit.

Gesuchstellende/Institution	Titel des Gesuchs	Bewilligter Betrag in CHF
Neue Projekte:		
Dr. med. Nico Grossmann Klinik für Urologie Zürich	Molecular classification of muscle-invasive bladder cancer patients scheduled for radical cystectomy using a single-sample transcriptomic consensus classifier	57 192

Harnblasenkrebs (Urothelkarzinom der Harnblase) im lokal fortgeschrittenen Stadium wird aktuell mit Chemotherapie und anschliessender Entfernung der Harnblase behandelt. Leider sprechen nur 40 Prozent der Patient*innen adäquat auf die Chemotherapie an. Es ist aktuell nicht vorauszusehen, welche Patient*innen ansprechen, so dass 60 Prozent der Patient*innen einer für sie nicht wirksamen Chemotherapie unnötig ausgesetzt sind. Neuere Studien zeigen, dass Merkmale auf molekularer Ebene des Harnblasentumors einen Einfluss auf das Behandlungsansprechen und auf die Prognose haben, durch welche sich der Blasenkrebs mit einem speziell entwickelten Werkzeug/Programm in sechs Tumor-Subtypen unterteilen lässt. **Ziel:** Wir planen nun dieses «Werkzeug» bei allen vorhandenen Tumorproben von Patient*innen im klinischen Szenario routinemässig zu testen. So soll herausgefunden werden, bei welchen Subtypen der Tumoren die Chemotherapie wirkt oder nicht. Wir hoffen, aufgrund dieser Analysen künftig voraussagen zu können, bei welchen Patient*innen eine vorgängige Chemotherapie sinnvoll ist, die Heilungschancen einer nachfolgenden Blasenentfernung erhöht sind und bei welchen Patient*innen direkt nach der Diagnosestellung die Blasenentfernung durchgeführt werden soll.

Dr. med. et. Dr. sc. nat. Ana Guerreiro Stücklin PD Dr. phil. nat. Martin Baumgartner Onkologie Kinderspital Zürich	Optimizing Therapies for BRAFV600E-driven Gliomas	78 096
---	---	---------------

Die Hauptursache für krebsbedingte Morbidität und Mortalität im Kindesalter sind Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS). Davon sind Gliome mit etwa 50 Prozent die grösste Untergruppe. Gewisse **Gliome** werden durch BRAFV600E-Mutationen verursacht. Hier zeigen sich die normalen Chemo- und Radiotherapien als nur begrenzt wirksam. Gezielte Therapien, worin tumorspezifische Moleküle ins Visier genommen werden, haben jedoch in ersten klinischen Studien ermutigende Resultate geliefert. Es bestehen aber weiterhin ungelöste klinische Probleme, wie zum Beispiel das unterschiedliche Ansprechen der verschiedenen Gliomtypen auf gezielte Therapien, sowie erworbene Resistenzen und erneutes Tumorwachstum nach Ende der Therapie. **Ziel:** In unserem Projekt erforschen wir die Ursachen des Therapieversagens und der Resistenzen gegen neue Wirkstoffe. Mit den daraus gewonnenen Erkenntnissen werden wir anwendungsorientierte Strategien für eine verbesserte Gliomtherapie entwickeln.





Die Hauptursache für krebserkrankte Morbidität und Mortalität im Kindesalter sind Tumoren des zentralen Nervensystems. Wissenschaftler*innen erforschen die Gründe für das Versagen von Therapien.

Prof. Dr. med. Chantal Pauli
Dr. phil. (PhD) Lara Planas-Paz
Pathologie und Molekularpathologie
Zürich

Targeting the purine biosynthesis pathway in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) – A Functional Precision Medicine Approach to target KRAS driven pancreatic cancers **71 007**

Das duktales **Adenokarzinom des Pankreas** (PDAC) ist derzeit die vierthäufigste Ursache für krebserkrankte Todesfälle in Industrieländern und macht etwa 90 Prozent aller malignen Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse aus. Aufgrund der aggressiven Biologie und Behandlungsresistenz wird derzeit erwartet, dass diese Erkrankung bis 2030 die zweithäufigste Ursache für krebserkrankte Todesfälle sein wird. Obwohl unser molekulares Wissen über PDAC in den letzten Jahren rasch gewachsen ist, konnte dieses Wissen nicht in erfolgreiche Therapien umgesetzt werden. Erfolgreiche Therapieansätze haben sich aufgrund der herausfordernden Genetik der Krankheit, die eine 92–95-prozentige Prävalenz von Mutationen im KRAS-Gen aufweist, eher langsam entwickelt. Im Zeitalter der Präzisionsmedizin sind Strategien zur Bestätigung der therapeutischen Wirksamkeit und zur Identifizierung zusätzlicher Behandlungsoptionen sowohl für Kliniker als auch für Patientinnen und Patienten unverzichtbar geworden. Das Labor für Systempathologie und funktionale Tumorphathologie im Institut für Pathologie und Molekularpathologie im Unispital Zürich entwickelte eine Plattform für funktionelle Präzisionsonkologie, die eine umfassende genomische Analyse zusammen mit der funktionellen Analyse (Pharmacotyping – Medikamententestung) von dreidimensionalen (3D) Modellen (sog. Tumor Organoiden) von PDAC-Patient*innen integriert, um wirksame therapeutische Strategien für einzelne Patient*innen und Patientengruppen zu identifizieren. Mit unserem Ansatz der funktionellen Medikamententestung konnten wir eine neuartige synergistische Wirkstoffkombination (Trametinib und Thioguanin) in soliden Tumoren identifizieren. Interessanterweise wurde diese Synergie nicht über alle Tumor-Organoid-Kulturen hinweg einheitlich beobachtet und schien spezifisch für diejenigen zu sein, die aktivierende Mutationen in der MAPK-Signalkaskade (z. B. KRAS, FGFR) aufweisen. **Ziel:** In diesem Projekt soll das therapeutische Potenzial der Kombination des MEK-Inhibitors Trametinib mit dem Purinanalogen Thioguanin in eine grössere Kohorte von Tumor-Organoiden, die von PDAC-Patient*innen stammenden Tumor-Organoiden weiter untersucht werden, da diese hauptsächlich in KRAS-(MAPK-Weg)-Mutationen aufweisen. Wir werden die molekularen Signaturen von Patient*innen identifizieren, die am wahrscheinlichsten von der Kombination Trametinib/Thioguanin profitieren werden. Die hier generierten Daten werden die Grundlage für eine klinische Studie liefern.

PhD Karina Silina Experimentelle Immunologie Zürich	Spatial gene expression profiling of tumour-associated tertiary lymphoid structures	48 283
--	---	---------------

Das Immunsystem ist entscheidend an der Kontrolle von Tumoren beteiligt, was durch die therapeutische Wirksamkeit von Immun-Checkpoint-Inhibitoren veranschaulicht ist. Obwohl Immun-Checkpoint-Therapien die Prognose von Krebspatient*innen im Spätstadium stark verbessert haben, sprechen viele Patient*innen nicht auf die Behandlung an. Im Moment ist es noch nicht möglich, genau vorherzusagen, wer auf Immuntherapie anspricht. Um eine bessere Vorhersage machen zu können, müssen wir die Wechselwirkung zwischen Krebszellen und dem Immunsystem besser verstehen. **Tertiäre lymphoide Strukturen (TLS)** sind ektopische lymphoide Organe, die ähnlich wie Lymphknoten aufgebaut sind und in der Umgebung von Tumoren entstehen. Eine hohe Dichte an TLS korreliert mit längerem Überleben der Krebspatient*innen. Es liegt auf der Hand, dass TLS – genauso wie Lymphknoten – eine tumorspezifische Immunantwort fördern; gezeigt ist die jedoch nicht. Auch ist es unbekannt, warum bestimmte Krebspatient*innen TLS-reiche Tumoren haben und andere nicht. **Ziel:** Dieses Projekt zielt darauf ab, die Mechanismen der TLS-Entwicklung und -Funktion in der Tumorumgebung zu charakterisieren und ihr Potenzial als prognostische und therapeutische Marker zu bewerten.

Fortsetzungsprojekte:

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

Lungenkrebs ist weltweit die häufigste Ursache für krebsbedingte Todesfälle und ist für mehr als eine Million solcher Fälle pro Jahr verantwortlich. In insgesamt 1385 Tumorproben von Patient*innen mit einem Adeno-Karzinom der Lunge aus mit uns zusammenarbeitenden Kliniken konnten wir CD26/DPP4 als ein Molekül identifizieren, welches beim Lungenkrebs deutlich vermehrt vorhanden ist. Im Laborversuch konnten wir zeigen, dass ein für die Diabetesbehandlung bereits zugelassenes Medikament (Inhibitor von CD26/DPP4) das Tumorstadium durch eine Erhöhung natürlicher Killerzellen hemmt. Dieser CD26-vermittelte Effekt reichte jedoch nicht aus, um das Krebswachstum vollständig zu verhindern. **Ziel:** Im vorliegenden präklinischen Forschungsprojekt wollen wir nun untersuchen, ob eine Kombination dieses Medikamentes mit einem bereits in der Tumorbehandlung eingesetzten Medikament (PD-L1-Antagonisten) eine weitergehende Tumorchemmung bewirkt.

PhD Abdullah Kahraman Labor für Molekulare Tumore Schlieren	Genome-wide identification of druggable non-coding cancer driver mutations via aberrant alternative splicing in prostate and pan-cancer	73 821
--	---	---------------

Krebs ist eine Erkrankung des Genoms, verursacht durch Mutationen im genetischen Material von humanen Zellen. In unserer ersten Studie mit 1209 Krebsfällen konnten wir zeigen, dass sich der Aufbau von **Proteinen** krebsspezifisch verändert. **Ziel:** Um deren Entstehung insbesondere im **Prostatakrebs** besser zu verstehen, möchten wir als Nächstes die betroffenen Proteine zu verschiedenen Zeitpunkten während der Prostata Tumorentwicklung untersuchen. Anschliessend ist unser Ziel, Medikamente vorherzusagen, die gezielt gegen diese veränderten Proteine wirken und neue personalisierte Therapien von Prostatakrebspatient*innen ermöglichen.

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

Total		419 999
--------------	--	----------------