

Forschungsbeiträge 2021

Die Krebsliga Zürich stellte 400 000 Franken für die Forschung zur Verfügung. Von den eingereichten 14 Forschungsgesuchen hat die Krebskommission sechs als unterstützungswürdig beurteilt, darunter fünf Grundgesuche und ein Fortsetzungsgesuch. Diese wurden zum Teil ganz oder mit Teilbeiträgen unterstützt.

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

Neue Projekte

Prof. Dr. med. Dr. nat. Jean-Pierre Bourquin PhD Valdemar Priebe Kinderspital Zürich	Targeting the transcriptional network architecture driven by the oncogenic TCF3-HLF fusion	53 000
--	--	---------------

Dieses Forschungsprojekt befasst sich mit der Identifizierung der chromosomalen Architektur des sog. TCF3-HLF-Fusionsproteins. Krebszellen weisen häufig eine veränderte Transkriptionsregulation auf. So treten bei akuten Leukämien oft chromosomale Translokationen auf, die zur Expression eines onkogenen Fusionsproteins führen. Eines dieser onkogenen Fusionsproteine ist TCF3-HLF, in dem die zwei Transkriptionsfaktoren TCF3 und HLF fusioniert sind, was zu einer aberranten Genexpression und einer bis heute **unheilbaren Form der Leukämie** führt. Die Forscher konnten zeigen, dass TCF3-HLF auf den Chromosomen meistens sogenannte Enhancer bindet, Abschnitte auf den Chromosomen, welche die Expression von Zielgenen modulieren. Diese Bindung an Enhancer stört die normale Architektur im Genom und aktiviert Zielgene, die normalerweise in den entsprechenden blutbildenden Zellen nicht aktiv sind. Eine dieser Enhancer-Regionen reguliert das Onkogen MYC, wodurch ein malignes Programm aktiviert wird, welches zur Entstehung dieser aggressiven Leukämie führt. Dieses Projekt will die Gesamtheit der Enhancer-Regionen beschreiben, um daraus zunächst die relevanten regulatorischen Abschnitte, dann die wichtigen Zielgene auf den Chromosomen zu identifizieren, die sodann funktionell auf ihre Bedeutung für die Leukämie untersucht werden. **Ziel:** Daraus sollen neue personalisierte Konzepte zur therapeutischen Intervention spezifisch in dieser aggressiven Leukämieuntergruppe abgeleitet werden.

Dr. med. Serena Galli PhD César Nombela-Arrieta Universitätsspital Zürich	Characterization of the Human Bone Marrow Microenvironment in Acute Myeloid Leukemia	73 417
---	--	---------------

Dieses Projekt untersucht, wie die Krebszellen bei Patient:innen mit **akuter myeloischer Leukämie** mit den Stromazellen, d. h. allen nicht blutbildenden Zellen, im Knochenmark interagieren. **Ziel:** Ein detailliertes Verständnis dieser Wechselwirkungen soll dazu beitragen, neue Therapiestrategien zu identifizieren.

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

Neue Projekte

<p>PhD Esin Isik PD Dr. Pavel Janscak Institute für Molekulare Krebsforschung, Zürich</p>	<p>Role of the MutSβ-MutLβ-FANCD1 axis in the suppression of transcription-dependent replication stress, a major driver of tumorigenesis</p>	<p>59 500</p>
--	--	----------------------

Frontale Konflikte zwischen dem Replisom und der aktiven Transkriptionsmaschinerie sind eine wichtige **endogene Ursache für genomische Instabilität**, einem Hauptcharakteristikum von Krebs. **Ziel:** Dieses Projekt will Faktoren und zugrunde liegende molekulare Mechanismen definieren, die an der Lösung dieser Konflikte beteiligt sind, und dadurch einen erfolgreichen Abschluss der DNA-Replikation ermöglichen – eine Voraussetzung für die Aufrechterhaltung genomischer Integrität. Die Forschungsergebnisse können zu einem besseren Verständnis der grundlegenden Mechanismen der DNA-Reparatur beitragen und die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze in der Krebsbehandlung unterstützen.

<p>Dr. med., Dr. sc. nat. Anna Bettina Sobottka-Brillout PhD Fabius Wiesmann Universitätsspital Zürich</p>	<p>In-depth characterization of immune cell subsets in human prostate cancer</p>	<p>70 821</p>
--	--	----------------------

Gegenstand dieses Forschungsprojekts ist die Analyse von Tumor-Immunität in humanen **Prostatakarzinomen** auf Einzelzellniveau. Dank spektraler Durchflusszytometrie kann die Forscher:innengruppe sehr viele Marker auf einer Immunzelle gleichzeitig auswerten und somit eine der umfassendsten Charakterisierungen der Zusammensetzung, Differenzierung und Aktivierung des Tumor-Immunitäts erstellen. **Ziel:** Dieses Projekt will zu einem besseren Verständnis der meist wenig immunogenen Prostatakarzinome und folglich zu möglichen immuntherapeutischen Ansätzen bei Prostatakarzinomen beitragen.

<p>PhD Henriette Stoy Prof. Dr. Massimo Lopes Universität Zürich</p>	<p>Non-canonical mechanisms of breast tumorigenesis in BRCA2 mutation carriers</p>	<p>70 500</p>
--	--	----------------------

In diesem Projekt etabliert die Forscher:innengruppe Zellkulturmodelle, die es ermöglichen, die BRCA2-abhängige Krebsentstehung unter kontrollierten Bedingungen nachzustellen und die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen zu untersuchen. **Ziel:** Dieses Projekt beforscht, wie – und unter welchem hormonellen Einfluss – die genetische Veränderung des BRCA2-Gens zur Entstehung von **erblichem Brustkrebs** beiträgt.

Fortsetzungsprojekt

PhD Abdullah Kahraman PhD Tülay Karakulak Labor für Molekulare Tumor Profilierung, Schlieren	Genome-wide identification of druggable non-coding cancer driver mutations via aberrant alternative splicing in prostate and pan-cancer	70 000
---	---	---------------

Krebs ist inzwischen eine der Krankheiten, an der Menschen vor dem 70. Lebensjahr am häufigsten versterben. Um bessere Therapien zu entwickeln, ist es essentiell, die **Zusammensetzung von Krebszellen und deren Eigenheiten** detailliert zu verstehen. In einer ersten Studie konnte dieses Projekt zeigen, dass die Sequenz von vielen Proteinen in Krebszellen verkürzt vorliegt. Das Fehlen der normalen Proteinsequenzen hat grosse Auswirkungen auf die Wechselwirkung der Proteine. Um diese Veränderungen besser studieren zu können und die Daten der wissenschaftlichen Gemeinschaft frei zur Verfügung zu stellen, haben die Forscher:innen die Datenbank www.caniso.net entwickelt. Diese Datenbank erlaubt ihnen und anderen Wissenschaftler:innen die detaillierte Analyse der Veränderung der Proteinsequenzen bei über 1200 verschiedenen Patient:innen, die an 27 verschiedenen Krebsarten erkrankten. **Ziel:** Um die Sensitivität dieser Softwareprogramme zu optimieren, haben die Forscher:innen nun eine grosse Studie aufgesetzt, die verschiedene Ansätze zur Analyse von Proteindaten testet. Weiterhin hoffen sie, durch die Integration von Medikamentendaten in der Zukunft Therapieansätze direkt aus ihrer Datenbank ableiten zu können.

Anteil Krebsliga an Kosten Kantonal-Zürcherische Krebskommission	20 000
Total	417 238

Kantonal-Zürcherische Krebskommission

Die eigenständige Organisation unter dem Patronat des Kantons Zürich (Bildungsdirektion) und der Krebsliga Zürich hat die Aufgabe, als unabhängiges Gremium die Krebsliga Zürich bei der Vergabe ihrer Mittel, die sie für wissenschaftliche Krebsforschungsprojekte zur Verfügung stellt, sowie hinsichtlich Koordination der Forschungstätigkeit und Repräsentation der Krebsforschung im Kanton Zürich zu beraten. Für ihr Engagement und ihren Arbeitsaufwand sei herzlich gedankt. •

Kontakt: Präsidentin: Dr. med. Barbara Federspiel | Sekretariat: Astrid Bichsel-Vogt
<https://krebs-kommission.ch/>