

Bericht über Forschungsbeiträge 2011

Von den im Berichtsjahr 2011 bei der Krebsliga des Kantons Zürich eingereichten 27 Forschungsgesuchen wurden 12 bewilligt. 7 betrafen neue Projekte, 5 waren Fortsetzungen bereits begonnener Arbeiten.

Zu den abgeschlossenen Projekten wurden Schlussberichte eingereicht.

Neue Projekte:

Folgende Gesuche wurden von der Krebsliga aufgrund der Anträge der Kantonal-Zürcherischen Krebskommission bewilligt und zulasten der Rechnung 2011 ausbezahlt.

GesuchstellerIn/Institution	Titel des Gesuches	Bewilligter Betrag in CHF
Prof. F. Allain Dr. Y. Nikolaev Molekularbiologie und Biophysik ETH Zürich	In vitro reconstruction of Nrf2 transcription by a «Systems NMR» approach Die Entstehung von Krebs erfordert die gleichzeitige Veränderung der Expression mehrerer Proteine, die es der Krebszelle erlauben, permanent zu proliferieren und der Zellzykluskontrolle zu entgehen sowie ihren erhöhten metabolischen Bedarf zu decken. Ziel des vorliegenden Projektes ist die Entwicklung einer Methode für die In-vitro-Rekonstruktion von Protein-Netzwerken mittels NMR Spektroskopie. Neben einem besseren Verständnis physiologischer und pathologischer Zustände dieser Netzwerke könnten die auf Basis der Rekonstruktionen erzeugten Modelle zur Entwicklung neuer Behandlungsstrategien gegen Krebs beitragen und deren Wirkung nun auf der Ebene ganzer Protein-Netzwerke und nicht nur ihrer einzelnen Komponenten untersucht werden.	53 260
Dr. St. Arni Prof. W. Weder Thoraxchirurgie Universitätsspital Zürich	Activity based protein profiling in human lung cancer biopsies Das Lungenkarzinom ist weltweit die häufigste Ursache aller krebsbedingten Todesfälle. Entsprechend der TNM-Klassifikation des Tumors und der Tumorausbreitung wird das Stadium der Erkrankung definiert, das Resultat variiert jedoch dennoch sehr stark. Ziel unserer Forschung ist die Entdeckung von relevanten biologischen Markern, welche dieses TNM-Staging-System optimieren können. Wir konnten eine auf den Serinhydrolase (SH)-Aktivitäten basierende Plattform für die Identifikation von klinischen Biomarkern implementieren. Ziel des Projektes ist es, dieses Ergebnis mit einem grösseren Stichprobenumfang mit Selective Reaction Monitoring (SRM) zu validieren, um die statistische Sicherheit des Modells zu erhöhen.	64 512

GesuchstellerIn/Institution	Titel des Gesuches	Bewilligter Betrag in CHF
Dr. St. Bernasconi Infektiologie/ Krebsforschung Kinderspital Zürich	Role of proprotein convertases in pediatric sarcomas: useful theragnostic targets? Die Behandlung von Tumorerkrankungen bei Kindern erfordert spezifische Bedürfnisse, da der übermässige Einsatz von Chemotherapeutika, und vor allem Radiotherapie, zu erheblichen Spätfolgen führen kann. Neben der Entwicklung von ganz neuartigen Therapiemöglichkeiten ist es daher ein Ziel unserer Forschungsarbeiten, neue Therapiemöglichkeiten zu identifizieren. Wir haben eine Familie von Proteasen (proteolytische Enzyme) identifiziert, die eine wichtige Rolle beim Wachstum von pädiatrischen Sarkomen spielt. Wir werden die Funktion dieser Proteasen in pädiatrischen Sarkomen genauer untersuchen, um festlegen zu können, ob sie, und wenn ja, welche für neue Therapien entscheidend sein könnten.	56512
Dr. B. Bornhauser PD J.-P. Bourquin Leukämie/Onkologie Kinderspital Zürich	Large scale drug response profiling to identify new targets in refractory leukemia Mit einer neuartigen automatisierten Mikroskopie-Plattform untersuchen wir das Ansprech-Profil von Krebszellen einer Zielgruppe von Patienten mit hochresistenten oder therapierefraktären Leukämien auf hunderte von unterschiedlichen neuen Substanzen, zur Entwicklung neuer Behandlungsstrategien.	57196
Prof. M. Grotzer Dr. G. Fiaschetti Neuroonkologie Kinderspital Zürich	Tumorigenic potential of the MYC target gene JAG2 in childhood medulloblastoma Wir erforschen die Wirkmechanismen von JAG2 und dem dadurch aktivierten NOTCH-Signalweg im Medulloblastom, dem häufigsten kindlichen malignen Hirntumor und untersuchen, ob diese in Zusammenhang mit dem aggressiven Verlauf von Medulloblastomen stehen.	117317
Prof. M. Lopes Molekulare Krebsforschung Universität Zürich	Structural and genomic insights into oncogene-induced DNA replication stress Krankhafte Veränderungen der Erbinformation sind das charakteristische Merkmal jeder Tumorzelle. Derartige Veränderungen und damit verbundene Schäden in der DNS sind schon frühzeitig nach Aktivierung bestimmter Onkogene, und damit in den frühesten Stadien der Tumorigenese, nachweisbar. Allerdings sind die Teile der Erbinformation, die besonders empfänglich für diese Schäden sind, sowie die diesen Läsionen zugrunde liegenden Vorgänge, bisher nur in Grundzügen bekannt. Um diese Lücke in unserem Verständnis der Krebsentstehung zu schliessen, bestimmen wir im «high-throughput»-Verfahren (ChIP-Seq) mit Hilfe etablierter Marker für DNS-Schäden all jene Abschnitte der DNS, die nach Onkogenaktivierung solche Schäden aufweisen. Die bioinformatische Analyse dieser Daten wird uns erlauben, charakteristische Eigenschaften dieser Sequenzen zu bestimmen und damit einen wesentlichen Beitrag zu unserem Verständnis der Vorgänge am Beginn der Tumorigenese leisten.	58755

GesuchstellerIn/Institution	Titel des Gesuches	Bewilligter Betrag in CHF
Dr. P. Samaras PD F. Stenner Onkologie Universitätsspital Zürich	Mobilisation von CD34 ⁺ Zellen mit einer Standard-Dosierung oder einer reduzierten Dosierung von Filgrastim nach Vinorelbine bei Patienten mit einem multiplen Myelom. Eine randomisierte prospektive unizentrische Phase II Studie	13 000
Dr. U. Petrausch Immunologie Universitätsspital Zürich	Ist weniger mehr? Untersuchung zur optimalen Dosis von Wachstumsfaktoren für die Mobilisation von Stammzellen vor einer geplanten Hochdosischemotherapie bei Patienten mit multiplem Myelom.	

Fortsetzungsarbeiten

Prof. C. Favrot Klinik für Kleintiermedizin Vetsuisse Fakultät Universität Zürich	Characterization of newly discovered canine papillomavirus 3 (CPV3) and assessment of its carcinogenic potential CPV3 ist ein Papillomavirus, das unlängst bei einem Hund mit Epidermodysplasia-verruciformis-ähnlichen Veränderungen gefunden wurde. Ziel dieser Studie ist es, das kanzerogene Potential von CPV3 und die involvierten Mechanismen zu beleuchten. Zu diesem Zweck sollen die viralen Gene unter verschiedenen Bedingungen in Hundekerationozyten exprimiert und die Effekte studiert werden.	86 602
PD D. Felley-Bosco Molekulare Onkologie Universitätsspital Zürich	Sonic hedgehog signalling in malignant pleural mesothelioma 40% der Mesotheliome tragen NF2-Gen-Mutationen, welche zu einer Inaktivierung von Merlin führen. Experimente an Tiermodellen zeigten, dass eine Störung des NF2-Signalwegs zusammen mit dem Fehlen von Ink4a essentiell für die Mesotheliom-Entwicklung ist. Merlin aktiviert den Hippo-Signalweg, was notwendig ist zur Vermeidung des durch den Sonic Hedgehog-Stammzell-Signalweg stimulierten, ungünstigen Wachstums. Ziel ist die Charakterisierung von Effekten der Sonic Hedgehog-Inhibitoren auf die Zellproliferation.	51 353

Fortsetzungsarbeiten

GesuchstellerIn / Institution	Titel des Gesuches	Bewilligter Betrag in CHF
Dr. Th. Gorr Prof. J. Vogel Veterinärphysiologie Vetsuisse Fakultät Universität Zürich	Chorio-allantoic membrane assay for preclinical cancer therapy screening: simultaneous targeting of tumor vasculature and the metabolic symbiosis between oxygenated and hypoxic tumor cell Ziel unserer Untersuchungen ist es, die AH-aktivierten molekularen Prozesse, welche für die Wachstumshemmung des Primärtumors oder für das Ausbreitungsrisiko bösartiger Krebszellen verantwortlich sind, besser zu verstehen. Hierfür verwenden wir die sogenannte Chorioallantois Membran (CAM) des lebenden Hühnerembryo als Tumor-Wirtsgewebe. In der Anfangsphase dieser Studie konnten wir zeigen, dass das CAM-Modell explantierter Tumore mit lokalem Sauerstoffmangel (Hypoxie) und aktiver Angiogenese zentrale Eigenschaften vieler klinischer Neoplasien gut widerspiegelt. Anschliessend gelang es uns nachzuweisen, dass explantierte Mammakarzinome oder Melanome, die mit dem AH-Antikörper Avastin® behandelt wurden, tatsächlich eine verminderte Durchblutungsrate im Vergleich zu Kontrolltumoren zeigen. Künftig wollen wir erfassen, ob derartige Eingriffe tatsächlich den Gewebesauerstoffgehalt vermindern und somit zur Selektion hypoxisch toleranter Klone beitragen. Pharmakologisch wirksame Therapien gegen hypoxische Tumorareale sollen dann getestet werden. Wir hoffen somit, dem Kliniker wirksamere Anti-Tumor-Ansätze, die zudem mit geringeren Risiken verbunden sind, empfehlen zu können.	70352
Prof. A. Mueller Molekulare Krebsforschung Universität Zürich	Prevention of gastric cancer through the development of a Helicobacter pylori specific vaccine Chronische Besiedlung des Magens mit dem humanpathogenen Keim Helicobacter pylori stellt einen Hauptrisikofaktor für die Entwicklung von Magenkrebs dar. Ziel unserer Forschung ist es daher, den Schutzmechanismus eines Helicobacter-spezifischen experimentellen Impfstoffs aufzuklären und neue, für den Einsatz im Menschen geeignete Impfstärker und Helicobacter-Antigene zu identifizieren.	64036

Fortsetzungsarbeiten

GesuchstellerIn/Institution	Titel des Gesuches	Bewilligter Betrag in CHF
Prof. M. Weller Klinik für Neurologie Universitätsspital Zürich	A population-based study on the incidence, prognosis and molecular genetics of patients with glioblastoma in the Canton of Zurich Ziel des Projekts ist der Nachweis, dass sich aufgrund der Neuerungen in der Therapie des bösartigsten Hirntumors, des Glioblastoms, für die Gesamtheit der Patienten im Kanton Zürich eine Verbesserung der Lebensqualität und der Überlebenszeit ergeben hat. Das Projekt basiert auf der Sammlung von Daten zum Krankheitsverlauf, der Sammlung von Tumorgewebe zur Überprüfung der Diagnosen sowie dem Vergleich molekularer Veränderungen im Tumor mit dem Krankheitsverlauf. Es werden Patienten aus dem Kanton Zürich erfasst, bei denen in den Jahren 2005–2009 ein Glioblastom diagnostiziert wurde.	35 500
Anteil an Kosten Kantonal-Zürcherische Krebskommission		20 000
Total		748 895

Öffentliches Symposium

Das diesjährige Symposium wurde in Zusammenarbeit mit der Krebsliga des Kantons Zürich unter dem Titel «Krebsforschung: Der Krankheit konsequent auf der Spur» als öffentliche Informationsveranstaltung am 24. März im Kammermusiksaal des Zürcher Kongresshauses durchgeführt. Nach einem Grusswort von Gesundheitsdirektor Dr. Th. Heiniger stellten die Forscher Dres Thomas M. Marti, Michele Bernasconi und Frau PD Dr. Marianne Tinguely in allgemein verständlicher Sprache ihre mit Erfolg zu Ende geführten Forschungsprojekte vor, die von den Moderatoren, Proffs Rolf Stahel, Bruno Fuchs und David Nadal jeweils noch in einen grösseren Zusammenhang gestellt wurden, so dass sich die Zuhörer einen Überblick über die hohe Qualität und Originalität der Krebsforschung am Platz Zürich und das Engagement der Forscher verschaffen konnten.

Den Mitgliedern der Kantonal-Zürcherischen Krebskommission sei für den grossen Arbeitsaufwand, den sie geleistet haben, herzlich gedankt. Dank ihrer Kompetenz ist eine neutrale Beurteilung des Gehalts der Gesuche gewährleistet. Die Krebsforschung im Kanton Zürich steht auf einem anerkannt hohen Niveau.