



MESI-STRAT

Systems Medicine of Metabolic-Signaling networks -
A New Concept for Breast Cancer Patient Stratification



Newsletter Nr. 5 – Juni 2021

Wir freuen uns sehr, nun auch in unserem Newsletter zu verlautbaren, dass die Universitätsklinik Innsbruck dem MESI-STRAT Konsortium beigetreten ist. Das Team um Christian Marth und Daniel Egle führt die WOO2-Studie durch, von der wir uns wichtige Erkenntnisse für unsere Suche nach Stoffwechselmarkern erwarten. Die Details dazu erfahren Sie unten im Text.

Erfreulicherweise wurde ein weiterer MESI-STRAT Fachartikel in der Wissenschaftszeitschrift Cell publiziert. Wir fassen die wichtigsten Ergebnisse hier kurz zusammen. Außerdem stellt sich Mirja Tamara Prentzell, eine der ErstautorInnen der Publikation, vor.

Neuer MESI-STRAT Partner – WOO2 Studie

Die Innsbrucker Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe (Direktor Christian Marth) ist seit Juli 2020 Teil von MESI-STRAT und hauptsächlich für die Durchführung der WOO2-Studie verantwortlich. Im Rahmen dieser Studie, die in enger Zusammenarbeit mit der klinischen Koordinatorin des MESI-STRAT Konsortiums, Christiane Opitz vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und dem Koordinierungszentrum für klinische Studien des Universitätsklinikum Heidelberg (Direktor Steffen P. Luntz) durchgeführt wird, soll eine Behandlung mit Anastrozol, einem sogenannten Aromatasehemmer, drei Wochen vor der geplanten Brustoperation durchgeführt werden. In der medizinischen Routine erhalten die PatientInnen diese Form der endokrinen Therapie erst nach der Entfernung des Tumors.



Das MESI-STRAT Team an der Univ.-Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, v.li.: Christian Marth, Carmen Albertini, Regina Berger, Daniel Egle; Foto: MUI/Bullock)

Ziel der Untersuchung ist, die Effekte von Anastrozol in Serum (Blut), Urin und Tumorgewebe von Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs zu analysieren. Im Speziellen werden die Erbinformation der Tumorzellen (DNA und RNA), die Eiweiße und Stoffwechselprodukte

des Tumors sowie ein Zellteilungsmarker und deren Veränderungen durch die Behandlung untersucht. Die Studie soll zeigen, ob hierdurch bessere Therapieeffekte erzielt werden und ob mögliche Marker im Blut existieren, die das Ansprechen einer Erkrankung auf ein Medikament vorher-sagen können. Langfristig sollen Marker zur Verfügung stehen, die eine unnötige Therapie möglicherweise verhindern können, und ebenfalls solche Marker entwickelt werden, die eine Therapie sinnvoll erscheinen lassen.

Der Studienstart erfolgte im März 2021. Bis April 2022 sollen an der Universitätsklinik in Innsbruck 50 Patientinnen rekrutiert werden, die an der Studie teilnehmen wollen.

Neuer Mechanismus der Krebszellwanderung entschlüsselt

Das Signalprotein MTOR (Mechanistic Target of Rapamycin) ist ein Sensor für Nährstoffe wie Aminosäuren und Zucker. Wenn genügend vorhanden sind, kurbelt MTOR den Stoffwechsel an und sorgt dafür, dass ausreichend Energie und Bausteine für Wachstum und Funktion der Zellen zur Verfügung stehen. Weil MTOR ein derart zentraler Schalter ist, führen Fehler bei seiner Aktivierung zu ernstesten Krankheiten, die mit übermäßiger Stoffwechselaktivität, Zellwachstum und -ausbreitung einhergehen, wie etwa Krebs. Daher kontrolliert die Zelle die Aktivität von MTOR genau, zum Beispiel durch den TSC-Komplex. Dieser Komplex (benannt nach der Krankheit Tuberöse Sklerose, die durch sein Fehlen verursacht wird) sitzt gemeinsam mit MTOR an den Lysosomen, kleinen Zellstrukturen, und hemmt dadurch die Aktivität von MTOR. Wenn der TSC-Komplex, durch Veränderungen (Mutationen) nicht mehr an den Lysosomen bleibt, kann dies zu übermäßiger MTOR-Aktivität mit schweren gesundheitlichen Folgen führen.

Die Teams von Kathrin Thedieck (Universität Innsbruck) und Christiane Opitz (DKFZ) entdeckten, dass die G3BP-Proteine (Ras GTPase-activating protein-binding proteins)



den TSC-Komplex an den Lysosomen verankern. Diese Ankerfunktion spielt bei Brustkrebs eine entscheidende Rolle. Eine reduzierte Menge an G3BP-Proteinen führt zu erhöhter MTOR-Aktivität und steigert die Ausbreitung der Zellen. In BrustkrebspatientInnen bedeutet weniger G3BP eine schlechtere Prognose. G3BP-Proteine könnten daher interessante Marker sein, um personalisierte Therapien zu entwickeln und die Effizienz von Medikamenten, die MTOR hemmen, zu verbessern.

Die Studie ist in der Fachzeitschrift *Cell* erschienen und frei zugänglich: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.12.024>

Dr. Mirja Tamara Prentzell, PhD

Promovierte Wissenschaftlerin

Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Krebs ist nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache. Trotz sich stetig verbessernder Therapien stellt eine Krebsdiagnose das Leben der PatientInnen auf den Kopf und ist mit vielen Ängsten verknüpft. Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung bei Frauen und obwohl endokrine Therapien eine wirksame Behandlungsmethode sind, erleidet ein erheblicher Anteil der PatientInnen einen Rückfall mit unklarem Ausgang. MESI-STRAT hinterfragt das Wer? Wieso? und Wann? dieser Resistenzmechanismen und versucht Muster für eine gezielte Behandlung zu finden. Es erfüllt mich mit Stolz, Teil von MESI-STRAT zu sein, da ich den vielen BrustkrebspatientInnen, die einen Rückfall erleiden, durch meine Forschung Hoffnung schenken und ihnen personalisierte Therapie-Entscheidungen an die Hand geben möchte.

Ich habe Biologie in Freiburg studiert und anfangs einen ganz anderen Schwerpunkt im Bereich Evolutionsbiologie, Ökologie und Anthropologie gewählt. 2010 kam ich zur Protein-Biochemie und Molekularbiologie, denen ich bis heute treu geblieben bin. Ich schloss mein Studium 2011 mit einer Arbeit über MTOR und ein neues Protein, G3BP1, das bislang nur unter zellulären Stressbedingungen eine Rolle zu spielen schien, in der Gruppe von Kathrin Thedieck ab. 2012 erhielt ich ein Promotionsstipendium der Speemann Graduiertenschule und zog 2014 zusammen mit meiner Arbeitsgruppe in die Niederlande an das UMCG. 2016 wechselte ich in die Gruppe von Christiane Opitz ans DKFZ, wo ich seit 2018 Postdoktorandin bin.

Nach wie vor faszinieren mich die komplexen Signalnetzwerke und Stoffwechselwege unseres Körpers. Immer wieder stoßen wir auf neue Zusammenhänge und wechselseitige Abhängigkeiten. Es freut mich sehr, dass wir nach 10 Jahren G3BP1, jenes Protein, welches mich seit

Beginn meiner wissenschaftlichen Arbeit begleitet, als Ankermolekül des TSC-Komplexes identifizieren und diese Forschungsarbeit erfolgreich publizieren konnten. Auch in MESI-STRAT entschlüssele ich Netzwerke, die zur Entstehung von Brustkrebs und zur Resistenz gegenüber endokrinen Therapien führen. Zusätzlich zum TSC-MTOR Signalweg analysiere ich unter anderem auch den Tryptophan- und NAD-Stoffwechsel, sowie die Rolle von IL4I1 und AHR.



Dr. Mirja Tamara Prentzell, PhD

Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Ein wichtiger Teil von MESI-STRAT ist die Durchführung klinischer Studien, um in Patientenproben die Auswirkungen endokriner Therapien auf den Tumor und den Metabolismus zu analysieren. Neben der experimentellen Tätigkeit ist es meine Aufgabe, mit den beteiligten Kliniken, der klinischen Koordinationsstelle und der PATH Biobank diese Studien umzusetzen. Ich empfinde es als ungemein motivierend, die Relevanz unserer Grundlagenforschung in den klinischen Studien direkt evaluieren zu können.

Mein Dank gilt allen PatientInnen, die MESI-STRAT unterstützen, aber natürlich auch dem gesamten interdisziplinären Team, welches hinter MESI-STRAT steht. Ohne die Expertise jedes Einzelnen wäre MESI-STRAT nicht möglich und ich freue mich auf die weitere Zusammenarbeit.

MESI-STRAT Umfrage

Die erste Auswertung unseres neuen Fragebogens zeigt interessante Unterschiede zwischen KrebspatientInnen und der Allgemeinheit. Um die Erkenntnisse zu vertiefen und zu nutzen unsere Kommunikation an die Bedürfnisse von PatientInnen anzupassen, brauchen wir aber noch mehr Antworten. Falls Sie noch nicht teilgenommen haben, freuen wir uns sehr, wenn Sie es jetzt tun und sind dankbar, wenn Sie den Link in Ihrem Bekanntenkreis verbreiten.



Link: [Umfrage Deutsch](#)

Besuchen Sie www.mesi-strat.eu um mehr über das Konsortium und das Projekt zu erfahren und folgen Sie uns auf Twitter [@MesiStrat](#) um keine Neuigkeiten zu verpassen!

Falls Sie es noch nicht gemacht haben, können Sie sich [hier](#) für diesen Newsletter anmelden. Er wird zwei Mal jährlich versandt.



Das MESI-STRAT Projekt wird im Rahmen des Forschungs- und Innovationsprogramms Horizon2020 der Europäischen Union unter der Fördervereinbarung Nr. 754688 finanziert.