

Antrag für ein Forschungsprojekt

1. Titel des Forschungsprojektes

Clinical relevance of estrogen receptor-related receptor alpha ($ERR\alpha$) expression in postmenopausal women with early-stage, hormone-responsive breast cancer

2. Einreicher (als Verantwortlichen nur eine Person nennen, Zugehörigkeit und E-Mail Adresse)

*Martin Filipits
Medizinische Universität Wien
Institut für Krebsforschung
martin.filipits@meduniwien.ac.at*

3. Unmittelbar am Projekt Mitwirkende (samt Zugehörigkeit und E-Mail Adresse)

*Edith Bonnely
INSERM, UMR1033, UFR de Médecine Lyon-Est
University of Lyon
edith.bonnelye@inserm.fr*

*Philippe Clézardin
INSERM, UMR1033, UFR de Médecine Lyon-Est
University of Lyon
philippe.clezardin@inserm.fr*

*Margaretha Rudas
Medizinische Universität Wien
Abteilung für Pathologie*

margaretha.rudas@meduniwien.ac.at

Michael Gnant

Medizinische Universität Wien

Universitätsklinik für Chirurgie

michael.gnant@meduniwien.ac.at

4. Problemstellung und Arbeitshypothese (max. 300 Worte)

Estrogen receptor related receptor alpha ($ERR\alpha$) is an orphan nuclear receptor. Sequence alignment of $ERR\alpha$ and the estrogen receptors (ERs) reveals a high similarity (68%) in the DNA binding domain, but only a moderate similarity (36%) in the ligand-binding domain, which may explain the fact that $ERR\alpha$ recognizes the same DNA binding elements as ERs but does not bind estrogen (1). $ERR\alpha$ is implicated in breast cancer and is considered to be a poor prognostic factor (2). Indeed we recently confirmed that high levels of $ERR\alpha$ mRNA expression were associated with a shorter metastasis-free survival in a cohort of 251 patients. Moreover, we showed for the first time that high $ERR\alpha$ expression correlated with a higher risk of recurrence at an early stage of the disease in the ER-positive group, the pN0 and the pN<3 lymph-node positive subsets suggesting that $ERR\alpha$ may be a very useful early prognostic marker in breast cancer (3). In the present project, we plan to study $ERR\alpha$ expression by immunostaining using a monoclonal antibody directed against $ERR\alpha$ on FFPE sections obtained from patients from ABCSG trial 6. This study will also allow us to investigate the prognostic and/or predictive value of $ERR\alpha$ in good and poor prognostic groups in breast cancer patients who received either adjuvant tamoxifen or tamoxifen in combination with aminoglutethimide and to also determine if high expression of $ERR\alpha$ is linked to resistance or less efficiency of both treatments.

1- Giguere, V., et al. 1988. *Nature* 331:91-94.

2- Ariazi, E.A., et al. 2002. *Cancer Res* 62:6510-6518.

3- Fradet et al, 2011. *Cancer Res* 71(17):5728-5738.

5. Zur Durchführung dieses Projektes benötigtes Material

Tumorentität: *Mammakarzinom* ABCSG-Studie: *ABCSG-6*

Paraffinmaterial (Anzahl der Schnitte: 1 x 4 μ m)

Frischgewebe (..... mg/Patient)

- Referenzgewebe (..... mg/Patient)
- DNA aus Frischgewebe (..... µg/Patient)
- totale RNA aus Frischgewebe (..... µg/Patient)
- Protein aus Frischgewebe (..... µg/Patient)
- Plasma (..... µl/Patient)

6. Kann das Projektteam die Labortätigkeit selbst durchführen?

Wenn nein: welche Unterstützung durch das Labor von abcsg.research wird benötigt?

Projekt kann selbst durchgeführt werden

7. Ist die Finanzierung des Forschungsprojektes bereits gesichert?

Wenn nein: Ist die Finanzierung bereits beantragt?

Finanzierung beantragt

8. Dauer des Projektes

<i>Geplanter Start:</i>	<i>3/2013</i>
<i>Analyse:</i>	<i>3-8/2013</i>
<i>Auswertung:</i>	<i>9/2013</i>
<i>Vorbereitung des Manuskripts:</i>	<i>10-11/2013</i>
<i>Publikation:</i>	<i>12/2013</i>

9. Verwertung der Ergebnisse

Unter der Annahme, dass sich die Arbeitshypothese bestätigt, wie sollen die Ergebnisse publiziert werden?

Titel:

Clinical relevance of estrogen receptor-related receptor alpha (ERR α) expression in postmenopausal women with early-stage, hormone-responsive breast cancer

Autoren (benötigte Zahl; Namen in der (wenn schon bekannt) für die Publikation vorgesehene Reihenfolge aus dem Projektteam, ohne ABCSG-Autoren):

Edith Bonnely, Martin Filipits, Philippe Clézardin, Margaretha Rudas, Michael Gnant

Journal:

Journal of Clinical Oncology

Im Namen der ABCSG darf ich Sie in Ihrem eigenen Interesse um vollständiges Ausfüllen des Antrages ersuchen.

Übermitteln Sie den Antrag per E-Mail an folgende Adresse: tumorbank@abscg.at.

Für Rückfragen wenden Sie sich bitte an abscg.research, Prof. Filipits (Tel. 01 40160 57528, E-Mail: martin.filipits@meduniwien.ac.at) oder an Prof. Sigurd Lax (Tel. 0316 546 64 652, E-Mail: sigurd.lax@lkh-grazwest.at).

Erläuterungen

Diese Einreichung soll der ABCSG einen Überblick zum geplanten Forschungsvorhaben ermöglichen. Der vollständig ausgefüllte Antrag wird von zwei Vertretern von abcsrg.research auf kurzem Weg begutachtet und mit einer Bewertung dem monatlich tagenden Executive Committee der ABCSG vorgelegt. Sind keine weiteren Rückfragen nötig, ergibt sich daraus eine Bearbeitungszeit von insgesamt sechs Wochen.

ad 2. Es wird einen Verantwortlichen geben, der für die Koordination des Projektes und für alle Anfragen zuständig ist.

ad 3. Die Angabe der Mitwirkenden dokumentiert die zur Umsetzung des Projektes notwendige Expertise; alle am Projekt Beteiligten erhalten die projektspezifische Information in CC.

ad 4. Die Problemstellung soll die offenen wissenschaftlichen Fragen ansprechen, den Neuheitswert des Forschungsprojektes dokumentieren und das Vorhaben mit der Arbeitshypothese auf den Punkt bringen!

ad 5. Die Angaben zum benötigten Material werden in der Auswahl der Projekte insofern eine wichtige Rolle spielen, als Material ein knappes Gut ist; auf sparsame Verwendung durch state-of-the-art Techniken wird daher besonderes Augenmerk gelegt werden.

ad 6. Die Umsetzung des Projektes obliegt dem Einreicher; nach Rücksprache mit Univ.-Doz. Martin Filipits (Tel. 01 4277 65237 bzw. martin.filipits@meduniwien.ac.at) besteht die Möglichkeit gegen Kostenersatz Untersuchungen im Labor von abcsrg.research durchführen zu lassen bzw. selbst durchzuführen.

ad 7. Der Antrag an abcsrg.research impliziert Finanzierung durch den Einreicher; diese muss zum Zeitpunkt des Einreichens nicht unbedingt vorhanden sein, Material kann aber erst bei Nachweis der Finanzierung zur Verfügung gestellt werden.

ad 9. abcsrg.research hat als eines der obersten Ziele ein faires Miteinander definiert; es wird daher von allen Einreichern verlangt werden, die am Projekt Beteiligten in angemessener Weise an der publikatorischen Verwertung teilhaben zu lassen und dies a priori zu dokumentieren. Dazu gehört auch der Beitrag von anderen Vertretern von abcsrg.research, der im Rahmen der Begutachtung beansprucht werden kann, sowie die entsprechende Verteilung von KlinikerInnen und PathologInnen.