

Antrag für ein Forschungsprojekt

1. Titel des Forschungsprojektes

Prädiktive Rolle von Stat1 und Irf1 für das Therapieansprechen beim Mammakarzinom

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

Dr. Zsuzsanna Bagó-Horváth, Klinisches Institut für Pathologie, Medizinische Universität Wien

zsuzsanna.horvath@meduniwien.ac.at

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

Univ. Prof. Dr. Margaretha Rudas, Klinisches Institut für Pathologie, Medizinische Universität Wien; margaretha.rudas@meduniwien.ac.at

Univ. Prof. Dr. Martin Filipits, Institut für Krebsforschung, Medizinische Universität Wien; martin.filipits@meduniwien.ac.at

Univ. Prof. Dr. Veronika Sexl (VetMedUni Wien, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, veronika.sexl@vetmeduni.ac.at)

4. Problemstellung und Arbeitshypothese (max. 300 Worte)

Der Zusatz einer zielgerichteten Immuntherapie zur konventionellen Chemotherapie könnte das Therapieansprechen beim Mammakarzinom signifikant verbessern und somit das Überleben der Patientinnen verlängern. Um Nebenwirkungen zu vermeiden, ist die Identifikation jener Patientinnen wichtig, die von einer solchen Kombinationstherapie profitieren könnten. Signal Transducer and Activator of Transcription 1 (Stat1) wurde als Bestandteil einer immun-assoziierten prädiktiven Gensignatur beschrieben.

Stat1 übt vielseitige Rollen im Interferon-Signaling und in der Regulation der Zellproliferation aus. Stat1 wurde beim Mammakarzinom als Tumor Suppressor identifiziert. Im Maus Modell

führt der Verlust von Stat1 zur Entwicklung prämaligener Läsionen und invasiver Mammakarzinome.¹ Die tumorsupprimierende Wirkung wird sowohl über Zell-intrinsische Mechanismen im Brustdrüsenepithel als auch über immunologische Vorgänge vermittelt. Erste Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Zell-intrinsische Effekte von Stat1 durch den nachgeschalteten Transkriptionsfaktor Irf1 ausgeübt werden.

Im humanen Mammakarzinom geht die Expression von Stat1 häufig verloren.² Die prognostische Rolle von Stat1-Verlust ist allerdings nicht restlos geklärt und konnte auch nicht zu einem bestimmten Gewebekompartiment zugeordnet werden. Weiters ist es wahrscheinlich, dass die prognostische und prädiktive Wertigkeit von Stat1 vom intrinsischen Tumorsubtyp und von der antitumoralen Immunantwort beeinflusst wird.³

Ziel der geplanten Studie ist es, die Bedeutung von Stat1 und Irf1 für das Ansprechen auf neoadjuvante Chemo/Immuntherapie zu untersuchen. Aufgrund ihres einzigartigen Designs bietet die ABCSG-Studie 34 ein ideales Patientinnenkollektiv zur Beantwortung dieser Fragestellung, da Stat1 direkt an MUC1 bindet.⁴ Diese Bindung wird durch IFN γ induziert.

Wir möchten untersuchen, ob die immunhistochemische Expression von Stat1 und Irf1 prädiktiv für das Ansprechen auf neoadjuvanter Immun/Chemotherapie ist und ob die Expression zu einem Gewebekompartiment zugeordnet werden kann. Weiters kann die Stat1-Expression mit bereits definierten translationellen Endpunkten der Studie (Proliferation, MUC1-Expression und Aktivierung von Immunzellen im Blut) korreliert werden.

Die Identifizierung eines potentiellen Prädiktors des Therapieansprechens könnte eine individualisierte Therapiewahl für Mammakarzinom-Patientinnen ermöglichen und auf neue Angriffspunkte für therapeutische Ansätze hinweisen.

Referenzen:

1. Schneckenleithner C, Bago-Horvath Z, Dolznig H, et al. Putting the brakes on mammary tumorigenesis: Loss of STAT1 predisposes to intraepithelial neoplasias. *Oncotarget*. 2011 Dec;2(12):1043-54.
2. Widschwendter A, Tonko-Geymayer S, Welte T, et al. Prognostic significance of signal transducer and activator of transcription 1 activation in breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2002 Oct;8(10):3065-74.
3. Choi J, Kim DH, Jung WH, Koo JS. Differential expression of immune-related markers in breast cancer by molecular subtypes. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;137:417-429.
4. Khodarev N, Ahmad R, Rajabi H, et al. Cooperativity of the MUC1 oncoprotein and STAT1 pathway in poor prognosis human breast cancer. *Oncogene*. 2010 Feb 11;29(6):920-9.

5. Zur Durchführung dieses Projektes benötigtes Material

Tumorentität: Mammakarzinom ABCSG-Studie: 34.....

Paraffinmaterial (Anzahl der Schnitte: 3 (aus der prätherapeutischen Biopsie und aus dem OP-präparat)

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? ja

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

7. Ist die Finanzierung des Forschungsprojektes bereits gesichert? nein

Wenn nein: Ist die Finanzierung bereits beantragt?

Antragstellung beim FWF bis Ende Februar geplant

Das Projekt soll als Teil eines integrierten Forschungsvorhabens mit transgenen Maus-Modellen (Stat1-knockout, Irf1-knockout) durchgeführt werden.

8. Dauer des Projektes 2 Jahre (Nach Verfügbarkeit des Materials)

9. Verwertung der Ergebnisse

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

Titel:

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

Journal:

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, Doz. Filipits (Tel. 01 4277 65327, 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 abscg.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 abscg.research durchführen zu lassen bzw. selbst durchzuführen.

ad 7. Der Antrag an abscg.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. abscg.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 abscg.research, der im Rahmen der Begutachtung beansprucht werden kann, sowie die entsprechende Verteilung von KlinikerInnen und PathologInnen.