



## Newsletter Nr. 4 – Dezember 2020

*Am Ende dieses außergewöhnlichen Jahres möchten wir nicht nur auf die Herausforderungen, sondern besonders auch auf unsere Erfolge zurückblicken: Zahlreiche Ergebnisse unseres Projektes wurden in renommierten Fachzeitschriften veröffentlicht. Eine dieser Publikationen, die eine Möglichkeit zur Verbesserung von Krebsimmuntherapien eröffnet, möchten wir Ihnen hier vorstellen.*

*Fast jeder von uns musste sich dieses Jahr daran gewöhnen, dass Kommunikation vermehrt ohne direkten persönlichen Kontakt stattfindet. Drei Tagungen unseres Konsortiums haben wir erfolgreich online durchgeführt und an der österreichischen digitalen langen Nacht der Forschung teilgenommen.*

*Natürlich setzen wir die Vorstellung unser DoktorandInnen und PostDocs auch in diesem Newsletter fort, diesmal ist Dr. Alexander Heberle von der Universität Innsbruck an der Reihe.*

### Ein Stoffwechsellenzym als neuer Ansatzpunkt für Immuntherapien bei Krebs

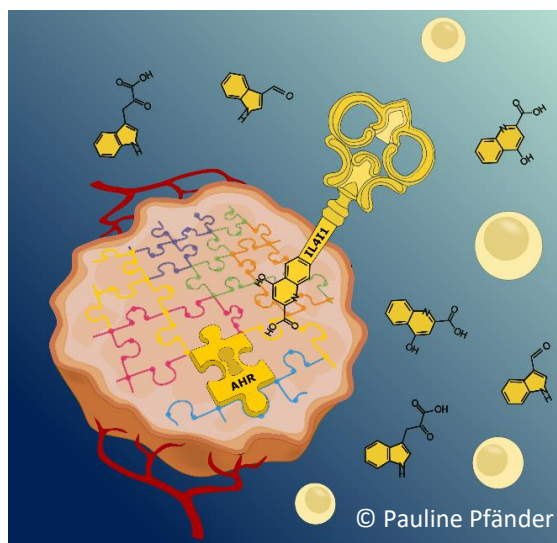
WissenschaftlerInnen des MESI-STRAT Konsortiums rund um Christiane Opitz vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) haben, gemeinsam mit Partnern unter anderem vom Berlin Institute of Health, ein Enzym, das neue Möglichkeiten für Krebstherapien eröffnet, identifiziert. Die Ergebnisse wurden in der Fachzeitschrift *Cell* publiziert.

Immuntherapien aktivieren die körpereigene Immunantwort gegen Tumore und revolutionieren gegenwärtig die Krebstherapie. Trotz bahnbrechender Erfolge profitieren jedoch nur wenige PatientInnen von den derzeit zur Verfügung stehenden Medikamenten. Zu oft entkommen die Tumore der Zerstörung durch das Immunsystem. Die Mechanismen dahinter sind noch nicht völlig bekannt. Ihre Aufklärung kann wichtige Hinweise für die Entwicklung neuer Immuntherapie-Konzepte liefern.

Der Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor (AHR) ist auch als Dioxinrezeptor bekannt, weil er die toxische Wirkung von Dioxinen vermittelt. Aber nicht nur Gifte, sondern auch körpereigene Stoffwechselprodukte können den Rezeptor aktivieren. Ein Beispiel sind Abbauprodukte der Aminosäure Tryptophan, die wir als Baustein von Proteinen mit der Nahrung aufnehmen. In Tumoren fördern diese Stoffwechselprodukte die Beweglichkeit der Tumorzellen und schwächen die Immunantwort.

Die Stoffwechselwege, aus denen die Abbauprodukte entstehen, sind allerdings nur unzureichend erforscht. Deshalb untersuchten die WissenschaftlerInnen in 32 verschiedenen Tumorarten welche Tryptophan-abbauenden Enzyme mit einer Aktivierung des Dioxinrezeptors in Verbindung stehen. Dabei fiel ihnen ein Molekül besonders

auf: das Enzym IL4I1. Kein anderes Enzym des Tryptophan-Stoffwechsels war so stark mit der Aktivierung des Dioxinrezeptors verknüpft. Die von IL4I1 gebildeten Abbauprodukte (Metabolite) aktivieren den Dioxinrezeptor, was in der Folge zu einer Unterdrückung von Immunzellen führt.



In Mäusen zeigte sich, dass in Tieren, die in der Tumorumgebung aufgrund von genetischen Veränderungen kein IL4I1 produzieren, das Immunsystem deutlich erfolgreicher das Fortschreiten des Krebses verhindert.

„Als Angriffspunkt für Medikamente hat IL4I1 großes Potential. Bislang sind Stoffe, die Enzyme des Tryptophan-Stoffwechsels hemmen, in klinischen Studien gescheitert, da die Tumoren nicht auf sie ansprachen. Dies könnte daran liegen, dass man die Rolle von IL4I1 außer Acht gelassen und es noch nicht als Zielmolekül erprobt hat“, erklärt Christiane Opitz.

Die Publikation ist frei zugänglich: [Link zur Publikation](#)



**Dr. Alexander Martin Heberle, PhD**  
Promovierter Wissenschaftler,  
Universität Innsbruck, Österreich

Schon als Kind begeisterten mich große wie kleine Lebewesen. Während meine Eltern weniger erfreut waren mir lebende Regenwürmer oder Blindschleichen aus der Tasche ziehen zu müssen, war ich davon überzeugt, dass Zoologe mein Traumberuf sei.

Diesem Traum folgend begann ich 2007 mein Biologiestudium in Freiburg, wo ich eifrig lernte Pflanzen und Tiere zu bestimmen und zu klassifizieren. Bald merkte ich, dass die Biologie mehr zu bieten hat und Schmeißfliegen und Kükenthal nicht alles sind. Mein Interesse verschob sich auf die molekularen Mechanismen des Lebens, ich legte meinen Schwerpunkt auf Entwicklungsbiologie und arbeitete mit verschiedenen Organismen wie *Danio rerio* (Zebrafisch), *Caenorhabditis elegans* (Fadenwurm) und Hühnern um Zellorganisation, zelluläre Signalwege und die Entwicklung von Organismen zu studieren. Diese Themen faszinieren mich nach wie vor, aber habe ich meinen Fokus erweitert und untersuche auch zelluläre Signalwege im Zusammenhang mit Krebs. Mit einer Arbeit zu diesem Thema habe ich 2014 mein Diplom an der Universität Freiburg abgeschlossen.



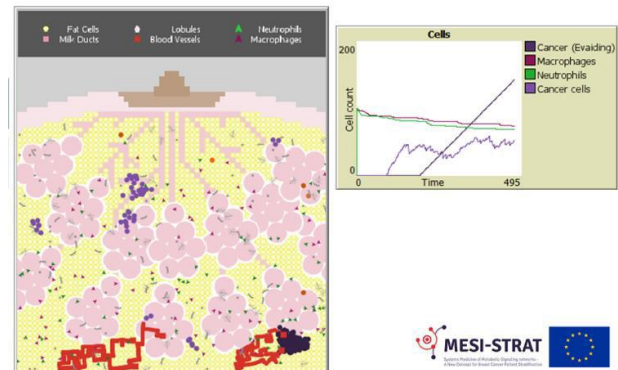
Im selben Jahr wechselte ich als Doktorand an das Medizinische Universitätszentrum Groningen (UMCG, Niederlande) um in der Gruppe von Prof. Kathrin Thedieck mTOR-Signalwege in Krebszellen unter Stressbedingungen aufzuklären. Komplexe Signalnetzwerke, verflochtene Signalwege, Lokalisation von Proteinkomplexen und molekulare Mechanismen sind seither Teil meines Alltags geworden. Je komplexer die Zusammenhänge desto mehr Spaß machen sie mir. Zusätzlich zu meiner Ausbildung in Biochemie und Molekularbiologie hat mir die Mitarbeit an verschiedenen Projekten und Kollaborationen geholfen Einblicke in systemische Ansätze und die Krebsforschung zu gewinnen. Daher freute es mich sehr nach meiner Promotion die Möglichkeit zu erhalten am MESI-STRAT Projekt mitzuarbeiten und den Einfluss endokriner Therapien auf onkogene Signalwege und den Stoffwechsel von Brustkrebs zu untersuchen. Im Jahr 2019 zog ich

nach Innsbruck und bin seither eng mit dem MESI-STRAT Konsortium verbunden. Ich bin stolz darauf, Teil dieses Gemeinschaftsprojektes zu sein und ein neues Konzept zur Stratifizierung von BrustkrebspatientInnen zu entwickeln.

### Die MESI-STRAT NETLOGO App

Wie so viele andere Veranstaltung dieses Jahr wurde auch die Österreichische Lange Nacht der Forschung als Online-Event organisiert. Die MESI-STRAT Teams der Universitäten Innsbruck und Newcastle beteiligten sich mit einem Livestream über die MESI-STRAT NETLOGO App. Diese interaktive Computeranwendung, entwickelt von unseren Partnern in Newcastle, erklärt die biologischen Hintergründe von Brustkrebs und die Wirkung verschiedener Behandlungen.

Das Modell umfasst sechs verschiedene Zelltypen (Fettzellen, Milchgänge, Brustdrüsen, Blutgefäße, Immunzellen und Krebszellen) und simuliert deren Verhalten, Wachstum und Interaktionen während unterschiedlicher Behandlungen. Der Benutzer kann die Medikamente, ihre Dosierung und das Intervall ihrer Verabreichung einstellen und lernen, wie sie auf das Tumorstadium wirken. Das Modell kann laufend mit neuen Daten und Erkenntnissen aktualisiert werden und jede von den Nutzern durchgeführte Simulation trägt zur Erweiterung des Wissens bei.



NETLOGO MESI-STRAT Brustkrebs Simulation

Mehr als 30 Personen haben unseren Livestream verfolgt. Ihre sehr positiven und wertvollen Rückmeldungen werden wir nutzen um die App für Ausbildungszwecke weiterzuentwickeln. Die Aufzeichnung unseres Livestreams und viele weitere Präsentationen der Langen Nacht der Forschung sind [hier \(Link\)](#) noch bis Ende 2020 online verfügbar.

**Besuchen Sie [www.mesi-strat.eu](http://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.**

