



Bericht 2021/22

**Speziallabor der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde
Forschungsprogramm für Rezeptorbiochemie und Tumorstoffwechsel
Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg**

**erstellt von a.o.Univ.Prof.Dr. Barbara Kofler
30. Mai 2022**

Überblick

Das Forschungsprogramm für Rezeptorbiochemie und Tumormetabolismus wurde 2009 gegründet und befindet sich in den Forschungs- und Speziallabors der Abteilung für Pädiatrie. Aufgrund des breiten Fachwissens des Labors wurde beschlossen, sich auf zwei wissenschaftliche Themen zu konzentrieren: Neuroendokrinologie / Rezeptorbiochemie und Tumormetabolismus.

Auf dem Gebiet der Rezeptorbiochemie wird das therapeutische Potenzial von regulatorischen (Neuro-) Peptiden der Galaninfamilie in Tumorerkrankungen, Immunität und entzündlichen Erkrankungen untersucht.

Das zweite Thema basiert auf der eingehenden Analyse der Veränderungen des mitochondrialen Energiestoffwechsels (Warburg-Effekt) bei soliden Tumoren. Basierend auf diesen Daten werden verschiedenste metabolische Therapiestrategien getestet, welche die klassischen Therapieansätze bei der Behandlung von Tumoren unterstützen sollen.

Das Forschungsprogramm für Rezeptorbiochemie und Tumorstoffwechsel wurde im Zuge der Evaluierung der Institute and Forschungsprogramme der Paracelsus Medizinischen Universität (PMU) durch eine internationale wissenschaftliche Fachjury im Auftrag des Fonds zur Förderung zur wissenschaftlichen Forschung (FWF) Anfang 2019 evaluiert. Dabei wurde von den Gutachtern hervorgehoben, dass das Thema des Tumormetabolismus ein besonderes Highlight in der Forschungslandschaft der PMU darstellt und das Forschungsprogramm insgesamt exzellent, international kompetitiv/anerkannt sowie wissenschaftlich innovativ ist.

Projekt: Veränderungen des mitochondrialen Energiestoffwechsels in verschiedenen Tumorerkrankungen

Tumorentstehung ist bei Mensch und Tier mit einschneidenden Veränderungen im Zellstoffwechsel verbunden. Dabei kommt es unabhängig von der Stoffwechsellage des Ursprungsgewebes, aus dem der Tumor hervorgegangen ist, bei bestimmten Stoffwechsel-Parametern immer zu ähnlichen Veränderungen.

Eines der tumor-spezifischen Stoffwechsel-Merkmale ist die vermehrte Umsetzung von Glucose zu Milchsäure (Lactat) in Gegenwart von Sauerstoff, die zum ersten Mal von Otto Heinrich Warburg im Jahre 1924 beschrieben wurde und als „Warburg-Effekt“ bezeichnet wird. Die meisten Gewebe, wie z.B. der Muskel beschreiten diesen Weg der Energiegewinnung in der Regel nur unter Sauerstoffmangel. In Gegenwart von Sauerstoff verstoffwechseln Gewebe die Glucose über die Glycolyse, den Citratzyklus und die zelluläre Atmung zu Kohlendioxid und Wasser und gewinnen dabei pro Mol Glucose 38 Einheiten des zellulären Energieträgers ATP. Demgegenüber liefert die Umsetzung von Glucose zu Lactat nur 2 Einheiten ATP. Diese offenbare Verschwendung von Energie veranlasste Otto Warburg zu der Hypothese, dass in Tumorzellen ein Defekt in der mitochondrialen Atmung die Ursache für die vermehrte Lactat-Produktion in Gegenwart von Sauerstoff sein müsse. Im Vergleich zur Zellatmung ist die Milchsäuregärung energetisch zwar sehr ungünstig, doch sichern Tumorzellen ihren Energiebedarf durch eine 20 bis 30-fach höhere Zuckeraufnahme, als sie bei gesunden Zellen zu finden ist. In der klinischen Diagnostik wird diese gesteigerte Zuckeraufnahme von Tumoren mit der Positronen-Emissions-Tomografie (PET) gemessen.

In unseren Arbeiten konnten wir zeigen, dass nahezu alle Tumoren diese energetischen Veränderungen bzw. den Warburg Effekt zeigen (Feichtinger et al. 2018) - unter anderem auch Neuroblastome und Wilms Tumoren (Aminzadeh et al. 2015). Die genauen Mechanismen, wie es zu einer Selektion von Zellen mit Schäden in der aeroben Energieproduktion kommt, wurde unter anderem im Rahmen des 7. Rahmenprogramms der EU, dem Marie Curie International Training Network-MEET mit Partnern aus Italien (Koordination), UK, Niederlande, Spanien und Deutschland analysiert (2012-2016). Im Zuge eines unserer Projekte und des MEET Projektes wurde die Rolle von mitochondrialen Mutationen im Komplex I der Atmungskette im Detail analysiert. Dabei konnten wir zeigen, dass der Verlust des Komplex I in Tumorzellen mit einem benignen Verhalten assoziierte ist (Kurelac et al. 2019).

Im Nachfolgeprojekt **TRANSMIT** (2017-2021) stand der mitochondriale Stoffwechsel von Tumoren noch stärker im Fokus der einzelnen Projektteile. Prof. Kofler war in diesem Projekt Leiterin des Arbeitspaketes, welches sich mit therapeutischen Ansätzen, die den Tumormetabolismus betreffen, auseinandersetzt. Darin konnten wir zeigen, dass Tumore ganz unterschiedliche metabolischen Veränderungen aufweisen und auch auf die Konzentration verschiedenster Stoffwechselprodukte im Plasma einen gravierenden Einfluss besitzen (Weber et al. 2020).

Kooperationen

- **Karolinska Institut, Stockholm, Schweden Prof. Dr. Marie Henriksson** „Aerober Energiemetabolismus des Neuroblastoms in Abhängigkeit der N-Myc Amplifikation“
- **Universität Bologna: Prof. Giuseppe Gasparre, Dr. Anna Maria Pocelli:** „Effekt von Komplex I Defizienzen in soliden Tumoren“
- **Pathologie SALK Salzburg, Univ.Prof. Karl Sotlar, Dr. Kraus,** „Regulation des aeroben Energiestoffwechsels in soliden Tumoren“
- **Universitätsklinik für Dermatologie, SALK (Univ. Prof. Johann Bauer, Assoc. Prof. Roland Lang; OA Dr. Peter Kölblinger)** „Metabolische Veränderungen in Hauttumoren“

Projekt: Ketogene Diät zur Behandlung von soliden Tumoren

Stehen kaum Kohlenhydrate und Zucker (Glukose) und stattdessen Fett über die Nahrung zur Verfügung, wie bei einer ketogener Diät (KD) oder Atkins Diät, bildet die Leber aus Fett sogenannte Ketonkörper. Diese versorgen vor allem die Mitochondrien der Gehirnzellen (zu denen kein Fett gelangen kann) anstelle von Glukose für die Energieproduktion. Für gesunde Zellen ist sind Ketonkörper eine besonders gute Energiequelle.

Gegenteilig wirkt sich diese Ernährungsform jedoch auf Krebszellen aus. Deren Stoffwechsel ist, wie wir vielfach zeigen konnten, verändert, wobei vor allem Glukose und einige Aminosäuren verstoffwechselt werden. Die Ketonkörper, wie sie bei ketogener Diät gebildet werden, bringen Tumorzellen dabei jedoch viel zu langsam Energie.

Zucker kann aber auch zusätzlich aus dem umliegenden Gewebe in die Zellen gelangen. Das ist der Fall, wenn der Blutzuckerspiegel hoch ist. Auch diesen Mechanismus verhindert die ketogene Diät weitgehend: Sie senkt den Blutzuckerspiegel auf Nüchternniveau. Die Folge: Das Krebsgewebe kann nicht mehr wachsen, schrumpft im besten Fall sogar (siehe Übersichtsarbeit Weber DD et al. 2020).

Durch eine Würzburger Arbeitsgruppe wurde eine sehr gute Verträglichkeit der ketogenen Diät bei Tumorpatienten mit metastasierender Krankheit unterschiedlicher Entitäten nachgewiesen. Einzelbeobachtungen in Tiermodellen und an Tumorpatienten, die bereits eine ketogene Diät erhalten haben, zeigten, dass diese Form der Ernährung das

Fortschreiten einer Tumorerkrankung aufhalten oder zumindest verlangsamen konnte (Weber DD et al. 2019). Derzeit finden sich 24 laufende klinische Studien im Register für klinische Studien, welche den Effekt der ketogenen Diät auf verschiedenste adulte Tumoren untersuchen (<https://clinicaltrials.gov>).

Ketogene Diät in einem präklinischen Neuroblastommodell

Wir haben den Therapieansatz mit einer ketogenen Diät für das Neuroblastom im Tiermodell angewendet. Dazu wurden Tumoren aus humanen Neuroblastomzellen in Mäusen erzeugt und das Wachstum der Tumoren unter ketogener Diät in Kombination mit oder ohne Chemotherapie beobachtet.

Die subkutane Injektion der SH-SY5Y Neuroblastomzellen resultierte im Wachstum eines lokalen soliden Tumors. Der Start der Ernährungstherapie und die randomisierte Zuordnung in die Therapiegruppen erfolgte bei einer Tumorgöße von 150 mg in vier Gruppen: 1) Standarddiät ad libitum (SD), 2) Standarddiät kalorienreduziert (SD-KR), 3) ketogene Diät (KD) und 4) kalorienreduzierte ketogene Diät (KD-CR). Das Tumolvolumen wurde über eine Zeitdauer von 21 Tagen verglichen.

Gegenüber der Standarddiät ad libitum kam es zu einer hoch signifikanten Reduktion des Tumolvolumens in den Mäusen welche ketogen und/oder kalorienreduziert ernährt wurden (Morscher et al. 2015). Mithilfe einer niedrig dosierten Chemotherapie mit Cyclophosphamide kann man das Neuroblastomxenograft- Wachstum signifikant reduzieren. Die adjuvante Therapie durch eine ketogenen Diät (2 Teile Fett: 1 Teil Protein und Kohlenhydrate) und / oder Kalorienrestriktion führte zu einer weiteren Inhibition des Wachstums, wobei die Kombination von ketogenen Diät mit Kalorienrestriktion zu einem Stillstand des Tumorwachstums führte und in einigen Fällen sogar eine Remission erreicht wurde (Morscher et al. 2016).

Da eine Kalorienreduktion einem Großteil von Tumorpatienten nicht zugemutet werden kann, wurde in einer weiteren präklinischen Studie der Fettgehalt der ketogenen Diät erhöht (8 Teile Fett zu 1 Teil Protein und Kohlenhydrate) und die Fettzusammensetzung variiert. Dadurch ist es gelungen das Wachstum von humanen Neuroblastomen unter niedrigdosierter Chemotherapie in Nacktmäusen zum Stillstand zu bringen, wenn die ketogene Diät mit mittelkettigen Fettsäuren, wie sie im Kokosöl vorkommen, versetzt wurde. Damit kann auf eine kombinierte Kalorienrestriktion verzichtet werden (Aminzadeh et al. 2017).

Diese Daten zeigen, dass die Zusammensetzung der ketogenen Diät eine wichtige Rolle spielt. Daher wird in folgenden Projekten weiter an der optimalen Zusammensetzung der

Fette gearbeitet, um eine ketogene Diät mit möglichst geringem Fettanteil und gleichzeitig möglichst hoher Wirksamkeit zu entwickeln. Je geringer die ketogene Last in der Diät ist, umso einfacher sollte es für Patienten sein die Diät einhalten zu können und eventuelle Nebenwirkungen vermieden werden. Unsere Daten zeigen, dass der Effekt einer 8:1 ketogenen Diät auf die Höhe der Ketonkörper im Blut von Mäusen ähnlich ist wie der Effekt einer 2:1 ketogenen Diät im Menschen. Eine 2:1 ketogene Diät ist sehr gut verträglich und hat, wie bereits in einigen Studien gezeigt, daher keine Einschränkung der Lebensqualität zur Folge. Dazu wurde von uns auch eine **internetbasierte Fragebogenstudie** durchgeführt, welche klar gezeigt hat, dass sich bei erwachsenen Tumorpatienten die Lebensqualität unter ketogener Diät signifikant verbessert hat (Masterarbeit Mag. Julia Tulipan; Publikation submitted).

Weitere Tumorarten wurden im Zuge des EU International Training TRANSMIT getestet. Daten aus dem Projekt zeigen, dass Melanome mit unterschiedlicher Genetik (BRAF V600E Mutation, Zellen ohne diese Mutation) im Mausmodell eine signifikante Reduktion des Tumorwachstums unter ketogener Diät zeigen.

In weiteren Projekten ist geplant Inhibitoren der Zellatmung mit ketogener Diät in der Behandlung von verschiedenen Tumoren zu testen. Die Hemmung unterschiedlicher tumorspezifischer Stoffwechselfvorgänge mit Medikamenten, welche bereits für andere Anwendungen am Markt sind, haben erhebliches Potential in der Tumorthherapie (Review Aminzadeh-Gohari et al. 2020).

Effekt von Metformin auf den Anti-Neuroblastom-Effekt einer ketogenen Diät

In unseren laufenden Projekten untersuchen wir ob Inhibitoren der Zellatmung den Effekt der ketogenen Diät in der Behandlung von verschiedenen Tumoren verstärken kann. Die Hemmung unterschiedlicher tumorspezifischer Stoffwechselfvorgänge mit Medikamenten welche bereits für andere Anwendungen am Markt sind, haben erhebliches Potential in der Tumorthherapie (Review Aminzadeh-Gohari et al. 2020).

Neuere Studien legen nahe, dass die Hemmung der bereits sehr geringen Atmung von Tumorzellen bei der Krebsbehandlung von Vorteil sein kann. Da das Antidiabetikum Metformin (MET) den Blutzuckerspiegel senkt und auch einen Teil der Proteine, welche für die Atmung von Zellen verantwortlich sind, hemmt, haben wir untersucht ob MET die wachstumshemmenden Effekte der KD auf Neuroblastomen (NB) verstärken könnte.

Um festzustellen, ob MET die mitochondriale Funktion beeinflusst, wurden Neuroblastomzellen mit MET behandelt, und die Sauerstoffverbrauchsrate (OCR) wurde mittels metabolischer Flussanalyse (Seahorse XF) gemessen. Die mitochondriale Atmung

wurde durch MET in hoch-malignen NB-Zellen gehemmt. NB-Xenografts wurden in Nacktmäusen mit NB-Zellen etabliert. MET allein zeigte keine signifikante Wirkung auf das Wachstum der NB-Xenografts. In Kombination mit einer niedrig dosierten Chemotherapie (CP) verstärkte MET jedoch die proliferationshemmende Wirkung einer KD. Die Dreifachtherapie (MET+CP+KD) führte in den Xenotransplantationsmodellen auch zu einer Verlängerung der Überlebenszeit. Von verschiedenen Biomarkern, die potenziell an der Tumorprogression beteiligt sind, war der Fibroblasten-Wachstumsfaktor 21 (FGF-21) in MET+CP+KD im Vergleich zu allen anderen Behandlungsgruppen am höchsten. Die Untersuchung des Darmmikrobioms ergab, dass die Lactobacillus-Spiegel in allen KD-Gruppen reduziert waren. Der Gehalt an Clostridium cluster IV war nur in den Gruppen reduziert, die mit MET in Kombination mit KD behandelt wurden. Unsere Daten deuten darauf hin, dass MET und KD die Anti-Tumor-Wirksamkeit der Chemotherapie verstärken können, und weisen auf potenziell neue Möglichkeiten der adjuvanten Therapie hin, die bei der Behandlung von Hochrisikopatienten mit NB dringend erforderlich ist. Der Einfluss der FGF-21-Expression und die Veränderungen der Mikrobiota könnten zum Teil zu den Antitumoreffekten der Kombinationstherapie beitragen.

Kooperationen

- **TRANSMIT: International Training Network** Koordinator Prof. Anna-Maria Pocelli (Bologna), weitere Partneruniversitäten aus Frankreich, Dänemark, Deutschland, Schweden, UK
- **Universitätsklinik für Dermatologie: Prof. Johann Bauer, Dr. Peter Kölblinger, Dr. Tobias Welponer; CRCS: Prof. Florian Lagler**
„N=1-Studie zur Evaluierung der Durchführbarkeit und Verträglichkeit von ketogener Diät bei Tumorerkrankungen der Haut“

Projekt: Effekt von Tumoren und ketogener Diät auf Plasma Metabolite

Die Untersuchung des Metaboloms, des kompletten Satzes von Metaboliten, die in einer biologischen Probe gefunden werden, hilft zu verstehen, wie sich der Stoffwechsel zwischen gesunden und kranken Individuen unterscheidet. Tumore unterscheiden sich stark in ihrer Mutationslandschaft und ihrem Stoffwechsel. Das Verständnis dieser Unterschiede ist wichtig für die richtige Behandlung von Tumorpatienten. Das Ziel unserer Studie ist es, die Metabolome von genetisch unterschiedlichen Tumoren, welche in Mäuse transplantiert wurden, zu charakterisieren. Wir fanden heraus, dass sich Tumore, unabhängig vom Mutationsstatus, stark in ihren Lipidprofilen unterscheiden, die wichtige Metabolite für die Energieproduktion sind.

Bei Studien an Melanomen konnten wir sieben Metabolite identifizieren, die das Potenzial haben, gesunde von Melanom-tragenden Mäusen zu unterscheiden (Weber et al. 2020). Wir testen nun, ob die im Mausmodell entdeckten metabolomischen Unterschiede beim Menschen reproduzierbar sind und möglicherweise zu stoffwechselbasierten Therapieansätzen für Melanompatienten führen könnten.

Ähnliche Studien werden derzeit an Neuroblastomen vorgenommen.

Um den Mechanismus der anti-tumor Wirkung der ketogenen Diät aufzuklären werden ebenfalls metabolomische Studien zum Effekt der ketogenen Diät auf das Plasma und Tumor Metabolom durchgeführt.

Kooperationen

- **TRANSMIT: International Training Network** Koordinator Prof. Anna-Maria Pocelli (Bologna), weitere Partneruniversitäten aus Frankreich, Dänemark, Deutschland, Schweden, UK
- **Biocrates Life Sciences AG, Innsbruck**
- **Universitätsinstitut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (PD Dr. Thomas Felder)**

Projekt: Applikation ketogener Diät in Tumorpatienten

Zahlreiche präklinische Studien an verschiedenen Tiermodellen haben die Wirkung von kohlenhydratarmen Diäten auf das Krebswachstum untersucht, aber es gibt keine großen randomisierten kontrollierten Studien oder prospektiven Kohortenstudien für Krebspatienten. Belege für die Verwendung von KDs als Ergänzung zur herkömmlichen Krebstherapie stammen überwiegend aus Anekdoten und Fallberichten. Die ersten klinischen Studien mit KD bei Patienten mit Glioblastom zeigten eine gute Akzeptanz und eine mögliche Anti-Tumor-Wirkung. Stoffwechseltherapien wie die KD gehören noch nicht zur Standardbehandlung von Krebspatienten. Viele Krebspatienten haben jedoch von sich aus begonnen, eine KD oder LC-Diät durchzuführen. Ziel unserer Studie war es, mit Hilfe eines Online-Fragebogens Informationen darüber zu sammeln, wie Krebspatienten eine KD- oder LC-Diät einführen, auf welche Ressourcen sie zurückgreifen, ob sie einen Nutzen der Diät für die Lebensqualität wahrnehmen und welche Faktoren die Durchführbarkeit und Einhaltung der Diät beeinflussen.

Die Rekrutierung der Teilnehmer erfolgte über Social-Media-Plattformen, Foren und kooperierende Ärzte (April 2018 bis November 2018). Um für die Studie in Frage zu kommen, mussten die Teilnehmer eine Krebsdiagnose haben und zum Zeitpunkt der Studienteilnahme eine KD- oder LC-Diät einhalten oder während der Krebsbehandlung eine KD- oder LC-Diät einhalten. Die Studienteilnehmer wurden gebeten, einen Online-Fragebogen auszufüllen. Die Fragen bezogen sich auf den aktuellen Gesundheitszustand

des Teilnehmers, die Art der Krebserkrankung, die Zeit seit der Diagnose und das Behandlungsschema. Darüber hinaus wurden Fragen zur sozialen Unterstützung, zum Umfang der professionellen Beratung, zu den Ernährungspräferenzen und zur Lebensqualität gestellt. Insgesamt 96 Teilnehmer füllten den Fragebogen aus. Bei 73,4 % der Teilnehmer hatte der Tumor zum Zeitpunkt der Erstdiagnose noch keine Metastasen gebildet. Neunundfünfzig Prozent der Studienteilnehmer gaben an, dass sie während der Krebstherapie eine KD einhielten, 21 % hielten sich an eine kohlenhydratarme/fetteiche (LCHF) Diät und 12 % an eine Diät mit niedrigem glykämischen Index (LOGI). Fast die Hälfte der Studienteilnehmer hatte ihre ersten Informationen über KDs und LC-Diäten aus dem Internet bezogen.

Die KD- oder LC-Diät verbesserte bei mehr als zwei Dritteln der Studienteilnehmer die selbst eingeschätzte Lebensqualität. Die KD hatte eine normalisierende Wirkung auf das Körpergewicht. Die Mehrheit der Teilnehmer bewertete die Diät als leicht oder sehr leicht langfristig zu befolgen. Es gab eine offensichtliche Lücke zwischen dem Wunsch der Patienten nach professioneller Ernährungsberatung und dem, was derzeit von den Gesundheitsdienstleistern angeboten wird. In Zukunft sollte in Ernährungsexperten investiert werden, die in der KD geschult sind, um Krebspatienten bei der Umsetzung einer KD zu unterstützen.

Projekt Behandlung von Neuroblastomzellen mit Nahrungsmittelbestandteilen

Das Neuroblastom ist die häufigste Form aller innerhalb des ersten Lebensjahres auftretenden malignen Neoplasien und gilt als die am häufigsten diagnostizierte Form von embryonalen Tumoren. Nach der Diagnose hängen die Heilung- und Überlebenschancen weitgehend vom Alter des Patienten, sowie der biologischen und klinischen Charakteristika des Tumors ab. Im Gegensatz zu Stadium 1 und Stadium 2 Patienten, welche meistens eine Heilungschance von bis zu 95% haben, stellten sich die Hochrisiko-Stadien, welche oftmals eine MYCN-Amplifizierung in den Neuroblastom-Zellen aufweisen, als sehr schwierig therapierbar heraus. Trotz multimodaler und aggressiver Therapieschemata, liegt die Überlebensrate dieser Patienten oftmals nur bei 40-50%.

Da bereits Studien und Daten darüber existieren, dass bestimmte Nahrungsbestandteile, wie Resveratrol, Spermidin, 2´4´-Dimethoxychalcon, Mannose, Hydroxyzitrat und Liponsäure, die Proliferation bestimmter Tumore verhindern, das Ziel der Studie, die Substanz herauszufiltern, welche das Wachstum von Neuroblastomzellen am besten reduziert. Weiters stellen wir die Hypothese auf, dass die Kombination zweier oder dreier der Substanzen einen additiven oder sogar synergistischen negativen Effekt auf die Zellproliferation von Neuroblastomzellen ausübt, jedoch keinen negativen Effekt auf die Proliferation von normalen menschlichen nicht-Tumorzellen hat.

Vier Neuroblastom Zelllinien mit Resveratrol, Spermidin, 2'4'-Dimethoxychalcon, Mannose, Hydroxyzitrat und Liponsäure behandelt. Nach 72 Stunden wurde der Effekt der Nahrungsbestandteile auf das Neuroblastom-Zellwachstum beurteilt. Zusätzlich wurden die Experimente an Fibroblasten (HDF1/2) und embryonalen Nierenzellen (HEK293) durchgeführt, um eventuelle toxische Nebenwirkungen an nicht-tumorösen Zellen feststellen zu können.

Alle verwendeten Substanzen zeigten eine signifikante dosisabhängige Abnahme der Zellproliferation von Neuroblastomzellen. Die stärkste individuelle Wirkung wurde bei Spermidin und 2'4'-Dimethoxychalcon beobachtet. Die Kombination von Spermidin und 2'4'-Dimethoxychalcon zeigte jedoch keinen synergistischen oder additiven Effekt auf das Neuroblastom-Zellwachstum.

Die dreifach-Kombinationsbehandlungen zeigten, dass die Kombination aus Mannose, 2'4'-Dimethoxychalcon und Spermidin die potenteste antiproliferierende Wirkung auf die eine behandlungsresistente MYCN-amplifizierten NB-Zelllinie hatte.

Da die Behandlung mit Mannose, 2'4'-Dimethoxychalcon und Spermidin zusammen nicht nur am besten gegen die behandlungsresistenteste Zelllinie wirkt, sondern auch keine negativen Auswirkungen auf menschliche Nicht-Tumorzellen hat, könnte diese Kombination von Lebensmittelbestandteilen die beste Wahl für weitere experimentelle Studien sein.

Unsere Arbeiten sind die Grundlage für weitere in vivo Studien mit Nahrungsbestandteilen, welche als Unterstützung für zytotoxische, Strahlen- und Antikörpertherapien angewendet werden könnten.

Projekt: Rolle von des Galanin Peptidsystems in soliden Tumoren

Neuropeptide sind kurze regulatorische Peptide (Eiweishormone), welche als Botenstoffe fungieren und im gesamten Körper zu finden sind. Die Wirkung der Neuropeptide wird über Bindung an spezifische Rezeptoren vermittelt (Schlüssel-Schloss Prinzip). Dabei sind Neuropeptide auch für die Entwicklung und das Wachstum von Nerven von essentieller Bedeutung. Da Neuropeptide das Wachstum von Nervenzellen steuern, sind Veränderungen in ihrer Menge möglicherweise beim Entstehen von neuronalen Tumoren von Bedeutung.

Das Neuropeptid Galanin kommt sowohl im zentralen und peripherischen Nervensystem vor. Es regelt zahlreiche physiologische und pathologische Prozesse durch seine Wechselwirkungen mit drei verschiedenen Rezeptoren (GAL1-3). Es wird nicht nur Galanin selbst, sondern auch seine Rezeptoren in verschiedensten peripheren Tumoren gefunden.

Expression des Galanin Systems in Cholangiozellulärem Karzinom

Galanin und GALRs werden in CCA-Geweben im Vergleich zu nicht-tumorösem Gewebe des Gallengangs analysiert. Die Expression des GAL-Systems wird auf zellulärer Ebene mittels IHC analysiert und auf mRNA Ebene validiert.

Um herauszufinden, ob GAL die Proliferation von CCA verändern kann, werden wir CCA-Zelllinien, die einen oder mehrere GALRs exprimieren, mit GAL behandeln und einen Zellebensfähigkeitstest durchführen.

Kooperation

- **Universitätsklinik für Chirurgie PD. Dr. Martin Varga, Univ.Prof. Dr. Klaus Emmanuel, PD, Pathologie SALK Salzburg, Univ.Prof. Karl Sotlar, Dr. Kraus** „Rolle von Galanin im Cholangiozellulärem Karzinom“

Projekt Effekt von Verteporfin auf das Wachstum von Neuroblastom Xenografts

Prof. Jan Pruszk und seine Arbeitsgruppe vom Institut für Anatomie haben die Aktivität von Verteporfin beim Neuroblastom untersucht. Der Effekt der Hemmung der YAP/TAZ-Expression durch Verteporfin wurde an verschiedenen Neuroblastomzelllinien in vitro getestet. Es stellte sich heraus, dass die antiproliferierende Wirkung von Verteporfin nicht von der YAP/TAZ-Expression abhängig ist (Prof. Pruszk, unpublizierte Daten). Um zu zeigen, dass die Substanz tatsächlich therapeutisch eingesetzt werden könnte, haben wir in einem Mausmodell für Neuroblastom untersucht, ob Verteporfin (von Prof. Pruszk zur Verfügung gestellt) das Wachstum von Neuroblastomen verhindern kann. Dabei konnten wir zeigen, dass das Wachstum von Neuroblastomen in Mäusen unter Verteporfin Therapie signifikant reduziert war.

Kooperation

- **Institut für Anatomie Univ.Prof. Jan Pruszk** „Effekt von Verteporfin auf das Wachstum von Neuroblastomzellen“

Publikationen 2021/22

Originalarbeiten

Tulipan, J; Kofler, B Implementation of a Low-Carbohydrate Diet Improves the Quality of Life of Cancer Patients - An Online Survey FRONT NUTR. 2021; 8: 661253

Thau-Zuchman, O; Svendsen, L; Dyal, SC; Paredes-Esquivel, U; Rhodes, M; Priestley, JV; Feichtinger, RG; Kofler, B; Lotstra, S; Verkuyl, JM; Hageman, RJ; Broersen, LM; van Wijk,

N; Silva, JP; Tremoleda, JL; Michael-Titus, AT A new ketogenic formulation improves functional outcome and reduces tissue loss following traumatic brain injury in adult mice THERANOSTICS. 2021; 11(1): 346-360.

Weber, DD; Thapa, M; Aminzadeh-Gohari, S; Redtenbacher, AS; Catalano, L; Feichtinger, RG; Koelblinger, P; Dallmann, G; Emberger, M; Kofler, B; Lang, R; Targeted Metabolomics Identifies Plasma Biomarkers in Mice with Metabolically Heterogeneous Melanoma Xenografts. CANCERS 2021; 13(3):

Preis 2021

„Meistzitierte Arbeit seit 2017 - Jungforscherin“ an der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität an Daniela Weber für die Publikation „Ketogenic diet in the treatment of cancer - Where do we stand?“, erschienen in Molecular Metabolism