



Bericht 2025/26

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, Dr. Daniela Weber

15. Juni 2026

Präambel

Das Forschungsprogramm für Rezeptorbiochemie und Tumormetabolismus der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität (PMU) wurde 2009 gegründet und befindet sich in den Forschungs- und Speziallabors der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde. 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: Metabolische Therapie von soliden Tumoren

Das Neuroblastom zählt zu den häufigsten soliden Tumoren bei Kindern und manifestiert sich typischerweise im frühen Kindesalter als große, mit den Nebennieren assoziierte abdominale Tumore. Trotz erheblicher Forschungsanstrengungen und dem Einsatz multimodaler Behandlungsstrategien hat sich die Mortalität bei Hochrisikopatienten in den letzten Jahren nicht wesentlich verringert, wie internationale klinische Studien belegen. Überlebende kindlicher Krebserkrankungen leiden zudem oft unter langfristigen Nebenwirkungen der Standardtherapien. Adjuvante Behandlungsansätze bieten hier die Möglichkeit, die Wirksamkeit der Neuroblastom-Therapie zu steigern, gleichzeitig die Toxizität zu minimieren und die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Unsere früheren Forschungen haben gezeigt, dass die ketogene Diät (eine Diät, die reich an Fett, arm an Kohlenhydraten und adäquat an Proteinen ist), sowohl allein als auch in Kombination mit

niedrig dosierter Chemotherapie, das Tumorwachstum in Neuroblastom-Xenograft-Modellen signifikant hemmen oder verlangsamen und die Überlebensrate verlängern kann.

Metabolische Therapie zur Behandlung des Neuroblastoms im immunkompetenten TH-MYCN Allograft Mausmodell

Um die metabolische Therapie des Neuroblastoms weiter zu erforschen, konzentrieren wir uns auf ein immunkompetentes TH-MYCN Allograft Mausmodell, da menschliche Xenotransplantate aufgrund des fehlenden Immunsystems in nu/nu-Mäusen für die Immuntherapie ungeeignet sind. In diesem Modell, das Neuroblastomzellen mit erhöhter MYCN-Produktion nutzt (einem Hauptrisikofaktor für schlechte Prognosen bei Neuroblastom-Patienten), konnten wir in einer Pilotstudie an 5-6 Tieren zeigen, dass die KD den Effekt einer niedrig dosierten Immuntherapie synergistisch verstärkte. Dies führte zur vollständigen Tumorfreiheit bei 5 von 6 Tieren und verhinderte einen Rückfall nach Beendigung der Behandlung. Interessanterweise zeigte die Kombination aus KD und Chemotherapie keinen zusätzlichen verstärkenden Effekt über die Kombination von KD und Immuntherapie hinaus.

Für die weitere Entwicklung waren zusätzliche präklinische Studien erforderlich, um den synergistischen Effekt der KD auf die Immuntherapie sowohl in diesem als auch in einem weiteren präklinischen Mausmodell zu bestätigen. Ein besseres Verständnis des zugrundeliegenden Wirkmechanismus ist entscheidend, um behandelnde Ärzte von einer unterstützenden Ernährungsumstellung zu überzeugen.

Unsere übergeordneten Ziele sind:

Ziel 1: Etablierung eines weiteren immunkompetenten Mausmodells, das Hochrisikopatienten repräsentiert, und anschließende Behandlung der Tiere mit einer Kombination aus KD und Immuntherapie.

Ziel 2: Untersuchung der kombinierten Wirksamkeit der pharmakologischen Hemmung der Kinasen Aurora-A und ALK (beide wichtig für Stoffwechsel und Neuroblastom-Progression) mit der KD.

Ziel 3: Erforschung, ob die Gabe von Ketonkörpern eine vergleichbare Tumorsuppression wie die KD bewirken kann, um eine potenzielle Alternative oder Ergänzung zur KD zu bieten.

Durch die Analyse der Auswirkungen multimodaler Behandlungen auf die Tumormikroumgebung, das Plasma- und Tumormetabolom sowie das Epigenom möchten wir aufklären, wie ketogene metabolische Therapien Tumore für pharmakologische Interventionen sensibilisieren und deren metabolische Flexibilität stören können. Unser primäres Ziel ist es somit, das Neuroblastom für medikamentöse Behandlungen durch ketogene metabolische Therapien empfindlicher zu machen und dadurch Dosis und/oder

Dauer der Behandlung zu reduzieren. Gleichzeitig wollen wir ein tiefgreifenderes Verständnis der Mechanismen hinter den multimodalen Kombinationsbehandlungen gewinnen, was für zukünftige Ansätze der Präzisionsmedizin von großer Bedeutung sein wird.

Kooperationen

- **Institute of Cancer Research: Royal Cancer Hospital, London UK:** (Louis Chesler, Evon Poon)

Projekt: Effekt der ketogener Diät auf Plasma Metabolite und Oberflächenantigene von Neuroblastomen

Um die metabolischen Unterschiede zwischen gesunden und kranken Zellen besser zu verstehen, untersuchen wir das Metabolom, die Gesamtheit der Metaboliten in biologischen Proben. Da Tumore signifikante Unterschiede in ihrer Mutationslandschaft und ihrem Stoffwechsel aufweisen, ist dieses Verständnis entscheidend für die Entwicklung präziser Behandlungsmethoden. Unsere aktuelle Studie zielt darauf ab, das Metabolom genetisch unterschiedlicher Tumore in Mausmodellen zu charakterisieren. Dabei konnten wir feststellen, dass Tumore, unabhängig von ihrem Mutationsstatus, deutliche Unterschiede in ihren Lipidprofilen aufweisen, die essenziell für die Energieproduktion sind. Wir haben herausgefunden, dass die KD die Veränderungen von Stoffwechselmetaboliten im Blut, welche durch die Tumore verursacht werden, wieder in Richtung eines gesunden Probanden normalisiert.

In früheren Melanom-Studien identifizierten wir sieben Metaboliten, die das Potenzial besitzen, gesunde Mäuse von Mäusen mit Melanomen zu unterscheiden (Weber et al. 2020). Wir evaluieren derzeit, ob diese im Mausmodell entdeckten metabolomischen Unterschiede auch beim Menschen reproduzierbar sind und möglicherweise zur Entwicklung stoffwechselbasierter Therapieansätze für Krebspatienten beitragen könnten. Ähnliche Untersuchungen werden parallel an Neuroblastomen aus den bereits vorgestellten Projekten durchgeführt.

Im Kontext der Immuntherapie bei Hochrisikopatienten mit Neuroblastom, die anti-GD2-Antikörper verwendet (welche spezifisch auf Proteinstrukturen der Neuroblastomzellen abzielen und diese für das Immunsystem angreifbar machen), untersuchen wir in Kooperation mit Prof. Paret und ihrem Team, ob die KD die Menge an GD2 auf Neuroblastomzellen beeinflussen kann.

Kooperationen

- **Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz; Labor Hämatologie/Onkologie** (Prof. Dr. Claudia Paret)
- **Jackson Laboratories USA**, Maheshwor Thapa PhD
- **Universitätsinstitut für Medizinisch-Chemische Labordiagnostik der PMU** (a.o. Univ.Prof. Mag. Dr. Thomas Felder, MScTox, Dr. Julia Tevini)

Projekt: Applikation ketogener Diät in Tumorpatient:innen

Obwohl zahlreiche präklinische Studien an verschiedenen Tiermodellen die Wirkung kohlenhydratarmer Diäten auf das Krebswachstum untersucht haben, fehlen derzeit große randomisierte kontrollierte Studien oder prospektive Kohortenstudien für Krebspatienten. Die vorliegenden Belege für die Anwendung von KDs als Ergänzung zur herkömmlichen Krebstherapie stammen überwiegend aus anekdotischen Berichten und Fallstudien. Erste klinische Studien mit KD bei Patienten mit Glioblastom zeigten jedoch eine gute Akzeptanz und vielversprechende Anti-Tumor-Wirkungen. Stoffwechseltherapien wie die KD sind noch keine Standardbehandlung in der Onkologie, dennoch haben viele Krebspatienten eigeninitiativ eine KD oder kohlenhydratarme Diät (LC-Diät) begonnen. Eine unserer Studien untersuchte mittels eines Online-Fragebogens, wie Krebspatienten eine KD- oder LC-Diät implementieren, welche Informationsquellen sie nutzen, ob sie eine Verbesserung der Lebensqualität erfahren und welche Faktoren die Durchführbarkeit sowie die Einhaltung der Diät beeinflussen. Mehr als zwei Drittel der Studienteilnehmer berichteten von einer verbesserten selbst eingeschätzten Lebensqualität durch die KD- oder LC-Diät. Die Mehrheit der Teilnehmer empfand die Diät als leicht oder sehr leicht langfristig umsetzbar. Es zeigte sich eine deutliche Diskrepanz zwischen dem Wunsch der Patienten nach professioneller Ernährungsberatung und dem aktuell verfügbaren Angebot von Gesundheitsdienstleistern. Zukünftig sollte daher in die Ausbildung von Ernährungsexperten investiert werden, die speziell in der KD geschult sind, um Krebspatienten bei deren Umsetzung optimal zu unterstützen.

Im Rahmen unserer Forschung werden in Zusammenarbeit mit Ärzten der Kinderonkologie und neuerdings auch der Neuroonkologie jährlich 0-3 Patienten identifiziert, denen eine Beratung zur Umstellung auf eine KD angeboten und bei Interesse eine diätologische Betreuung ermöglicht werden könnte.

Unsere Arbeitsgruppe, unter der Leitung von Dr. Daniela Weber, beteiligt sich an einem von der Ludwig Boltzmann Gesellschaft finanzierten Projekt mit dem Titel „Life Boost“. Die Einführung der Immuntherapie hat die therapeutische Landschaft vieler immunogener Tumorerkrankungen, wie beispielsweise des Blasenkarzinoms, revolutioniert. Das Auftreten immuntherapieassoziiierter Nebenwirkungen führt jedoch oft zu Therapiepausen oder -abbrüchen, was die Lebensqualität und die Patienten-Compliance beeinträchtigt. Das Ziel

des Projekts LifeBoost ist es, das Konzept eines Comprehensive Cancer Centers (CCC) durch einen integrativen und anthropozentrischen Supportive-Care-Ansatz zu erweitern. Dies geschieht durch die Schaffung multidisziplinärer und multimodaler, digital unterstützter Angebote für Patienten unter Immuntherapie. Dieses umfassende Unterstützungsprogramm beinhaltet die Bereiche Ernährung, Bewegung, Musikpädagogik und Psychoonkologie. Eine bereits bestehende digitale Plattform der Österreichischen Krebshilfe unterstützt die Umsetzung des Projekts und ermöglicht eine standardisierte Erfassung der Lebensqualität mittels Patient Reported Outcome Measures (PROMs) sowie eine systematische Inhaltsanalyse. Die gezielte Einbeziehung der Patienten führt zu einer personalisierten Betreuung, die sowohl ihre medizinischen als auch ihre emotionalen und sozialen Bedürfnisse berücksichtigt. Dies stärkt die Selbstwirksamkeit der Patienten, fördert ihre aktive Beteiligung am Therapieverlauf und trägt nachhaltig zur Verbesserung ihrer Lebensqualität bei. Die Vision von LifeBoost ist eine umfassende, vernetzte und ganzheitliche Betreuung, die Patienten in den Mittelpunkt stellt und ihnen durch evidenzbasierte integrative Angebote hilft, ihre Lebensqualität zu steigern. Die aus diesem Projekt gewonnenen Erfahrungen werden eine wertvolle Grundlage für zukünftige Projekte mit pädiatrischen Patienten bilden.

Kooperationen

- **Neuroonkologie Christian Doppler Klinik, Salzburg** (Prim. Griessenauer und Team)
- **International Society of Paediatric Oncology Europe Neuroblastoma Group (SIOPEN) -New Drug Development in Neuroblastoma Group** (Prof. Pablo Berlanga Spanien, Prof. Carolina Rosswog, Deutschland)
- **International Society for Ketogenic and Low Carb Therapies** (Prof. Thorsten Cramer, Prof. Ulike Kämmerer)

Life Boost Projekt:

- Österreichische Krebshilfe (Martina Löwe)
- Medizinische Universität Innsbruck (Renate Pichler, Jens Lehmann)
- Evaluation Software Development (Bernhard Holzner)
- Tirol Kliniken (Alexander Höller)
- Universität Innsbruck (Martin Kopp, Stefanie Schöttl)
- Universität für Musik und darstellende Kunst Wien (Beate Hennenberg)
- Klinik Ottakring (Dora Niedersüß-Beke)

Projekt: Rolle des Galanin Peptidsystems in soliden Tumoren

Neuropeptide, kurze regulatorische Peptide, die als Botenstoffe fungieren, sind im gesamten Körper präsent und entscheidend für die Entwicklung und das Wachstum von Nerven. Ihre Wirkung wird durch die Bindung an spezifische Rezeptoren vermittelt (Schlüssel-Schloss-Prinzip). Angesichts ihrer Rolle bei der Steuerung des Nervenzellwachstums könnten Veränderungen in ihrer Menge eine wichtige Rolle bei der Entstehung neuronaler Tumore spielen.

Das Neuropeptid Galanin findet sich sowohl im zentralen als auch im peripheren Nervensystem und reguliert zahlreiche physiologische und pathologische Prozesse über seine Interaktion mit drei verschiedenen Rezeptoren (GAL1-3R). Nicht nur Galanin selbst, sondern auch seine Rezeptoren, sind in einer Vielzahl peripherer Tumore nachweisbar.

Wir untersuchen die Expression des Galanin-Systems, einschließlich Galanin und verwandter Peptide wie Spexin sowie GALRs, in unterschiedlichen soliden Tumoren und angrenzendem Normalgewebe. Die Expression des GAL-Systems wird zellulär mittels Immunhistochemie (IHC) analysiert und auf mRNA-Ebene validiert. Anschließend wird evaluiert, ob sich Komponenten des GAL-Systems als Diagnose- und Prognosemarker eignen.

Kooperationen

- **Universitätsklinik für Chirurgie** PD. Dr. Martin Varga, Univ.Prof. Dr. Klaus Emmanuel, PD
- **Universitätsklinik für Pathologie SALK Salzburg**, Univ.Prof. Karl Sotlar, Dr. Kraus

Publikationen 2025/26 mit Bezug zu den oben genannten Themen

Originalarbeiten

Combination of Lenvatinib and Antibiotics: A Potential Approach to Enhance Sensitivity in Differentiated Thyroid Cancer, C. Ablinger, P. Huber-Cantonati, D. D. Weber, S. Pichler, G. Schischkow, M. Garcia-Miralles, C. Pirich, G. Rendl, T. Kiener, T. Felder, M. Geroldinger, R. Terkola, B. Kofler, J. Pachmayr *Int J Cancer*. 2026 May 2. doi: 10.1002/ijc.70526.

Spexin expression in the human bile duct and perihilar cholangiocarcinoma. S. Huber, T. Fitzner, R.G. Feichtinger, T. Kraus, S. Gaisbauer, S. Hochmann, K. Sotlar, B. Kofler, M. Varga *Peptides* 2025 Jun;188:171405. doi: 10.1016/j.peptides.2025.171405.

Buchbeiträge

Fundamentals of Cancer Metabolism - Clinical targeting of metabolism for cancer treatment: Subchapter: Dietary interventions to improve cancer treatment D. D. Weber, K. Duszka, V. E. Stefan, B. Kofler submitted to Springer Nature Publishing Group - Recent Results in Cancer Research (RRCR) in press

Ketogene Ernährungstherapien bei Kindern und Jugendlichen, Kapitel Onkologie, Weber D, Kofler B, Springer submitted

Kongressteilnamen

14th International NPY-PYY-PP & 4th International Galanin and related Peptides Research Conference- Innsbruck

- Expression and Effects of the Galanin System in human T Cell Subtypes, Poster
- Spexin Expression in the Human Bile Duct and Perihilar Cholangiocarcinoma, Poster
- Role of Galanin receptors 2 and 3 in polymicrobial sepsis, Poster

ÖGKJ - Graz

- Expression und Effekte des Galanin-Systems in humanen T-Zell-Subtypen, Poster

FEBS Kongress Istanbul/ ÖGMBT 2025

- A Ketogenic Diet boosts Neuroblastoma Immunotherapy in Mice, Poster

SIOPEN AGM 2025 Kopenhagen

A Ketogenic Diet boosts Neuroblastoma Immunotherapy in Mice, Kurzpräsentation

Global Symposium on Ketogenic Therapies 2025, Paris

- A Ketogenic Diet boosts Neuroblastoma Immunotherapy in Mice, Poster + Flash Talk
- Integrative Analysis of Multi-Omics Data to Elucidate Potential Antitumor Mechanisms of a Ketogenic Diet in Melanoma Poster + Flash Talk
- Deciphering the Metabolic Footprint of Ketosis-Inducing Diets in Healthy Mice, Poster + Flash Talk

SIOPEN Translational Research Meeting 2026 Berlin

- A Ketogenic Diet boosts Neuroblastoma Immunotherapy in Mice, Kurzpräsentation

Preis

Ketogenic Diet boosts Neuroblastoma Immunotherapy in Mice YSF Travel Grant FEBS an Victoria Stefan