

Pfizer-Forschungspreis in der Onkologie

Zum 28. Mal hat die Stiftung Pfizer-Forschungspreis dieses Jahr ihre Auszeichnung an junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in verschiedenen Fachdisziplinen mit einer Gesamtsumme von 180 000 Schweizer Franken verliehen. In der Onkologie wurden zwei Arbeiten ausgezeichnet.

Der Pfizer-Forschungspreis ist einer der renommiertesten Medizinforschungspreise der Schweiz und wird seit 1992 jährlich von der Stiftung Pfizer-Forschungspreis auf Antrag von unabhängigen wissenschaftlichen Kommissionen in den Bereichen Grundlagen- und klinischer Forschung verliehen. In diesem Jahr wurden Arbeiten in den Fachbereichen Herzkreislauf, Urologie und Nephrologie, Infektiologie, Rheumatologie und Immunologie, Neurowissenschaften, Pädiatrie sowie Onkologie ausgezeichnet. Die Arbeiten führen zu neuen Erkenntnissen und zeigen vielversprechende Ansätze zur Entdeckung neuer Therapieoptionen. In der Onkologie wurden die folgenden beiden Teams mit dem Preis geehrt.

Die Rolle des Fettstoffwechsels in Prostatakrebszellen

Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Prostatakrebs wird unter anderem fettreicher Ernährung und Übergewicht zugeschrieben. Kürzlich liess sich feststellen, dass der sogenannte Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex (PDC) bei Prostatakrebs häufig verstärkt und überexprimiert wird. Der PDC kontrolliert das Wachstum des Tumors, indem er den Fettstoffwechsel in den Krebszellen reguliert.

Das Ziel dieser Grundlagenforschung von **Dr. med. Jingjing Chen und Prof. Dr. med. Andrea Alimonti** vom *Institute of Oncology Research, Bellinzona*, und von der *Università della Svizzera italiana, Lugano*, und Mitforschenden war, die Funktion des Gens PDHA1 (Pyruvat-Dehydrogenase A1), einer Untereinheit von PDC, bei Prostatakrebs zu verstehen. Wird dieser PDC gezielt angegangen, etwa durch gezielte Hemmung, wird die Entwicklung (bzw. das Fortschreiten) von Prostatakrebs im Mausmodell und im humanen Tumormodell wirksam gebremst. Die genetische und die pharmakologische Inaktivierung von PDHA1 führte in präklinischen Modellen zu einer Hemmung der

Krebsentwicklung durch Beeinträchtigung der Fettsynthese. Dank dieser Erkenntnisse geht der PDC als vielversprechender, neuartiger Forschungsansatz für die Therapie von Prostatakrebs hervor (1).

Sind T-Zellen bei Lungenkrebs wirklich «müde»?

Der Erfolg von innovativen Immuntherapien hat bei einer Reihe von Tumorentitäten zu einer relevanten Verbesserung der klinischen Resultate geführt. Verschiedene T-Zell-Populationen spielen eine wichtige Rolle, aber möglicherweise sprechen nicht alle dysfunktionalen T-Zell-Populationen gleich gut auf Immuntherapien (wie z.B. die PD-1/PD-L1-Blockade) an. Das Ziel dieses Forschungsprojekts war es, zu untersuchen, ob es die Heterogenität dysfunktionaler T-Zellen innerhalb des Tumors erlaubt, das Ansprechen eines Patienten auf die Immuntherapie vorherzusagen. Die Forschenden um **Dr. med. Dr. phil. Daniela Stefanie Thommen, Prof. Dr. med. Viktor Kölzer und PD Dr. med. Kirsten Diana Mertz** vom *Universitätsspital Basel und Kantonsspital Baselland* führten dazu molekulare und funktionelle Analysen bei verschiedenen T-Zell-Untergruppen in menschlichen

Lungentumoren durch. Sie identifizierten sogenannte PD-1T-T-Zellen (T-Zellen, welche hohe Spiegel von PD-1 exprimieren) als eine hochgradig tumorreaktive T-Zell-Population mit eigenem Transkriptionsstatus. Zudem identifizierten die Forscher eine neuartige Funktion dieser «stark erschöpften» T-Zellen bei Lungenkrebs, die diese sich am Ort des Tumors aneignen können. Ausserdem beobachteten sie, dass die Präsenz von PD-1T-T-Zellen im Tumor mit einem besseren Ansprechen auf eine Anti-PD-1/PD-L1-Therapie einhergeht (2).

Die Entwicklung eines digitalen bildgebenden Verfahrens für die Quantifizierung dieser PD-1T-T-Zellen erlaubt es, diese Erkenntnisse in einen klinisch anwendbaren, prognostischen und prädiktiven Test von menschlichen Gewebeproben zu übersetzen. Dieser Test kann in weiteren Studien verwendet werden, um die Präsenz von PD-1T-T-Zellen als möglichen Biomarker für eine Anti-PD-1/PD-L1-Therapie in grösseren Patientengruppen zu untersuchen. ■

Lena Geltenbort-Rost (Pfizer AG)/hir

Die Arbeiten:

1. Jingjing Chen, Ilaria Guccini, Diletta Di Mitri, Andrea Alimonti et al.: Compartmentalized activities of the pyruvate dehydrogenase complex sustain lipogenesis in prostate cancer. *Nat Genet* 2018 Feb; 50(2): 219–228.
2. Daniela S. Thommen, Viktor H. Koelzer, Kirsten D. Mertz et al.: A transcriptionally and functionally distinct PD-1+ CD8+ T cell pool with predictive potential in non-small cell lung cancer treated with PD-1 blockade. *Nat Med* 2018 Jul; 24(7): 994–1004.



Die Preisträgerinnen und Preisträger des Jahres 2019:

Von links nach rechts: Greta Guarda, Viktor Kölzer, Kirsten Diana Mertz, Maxime Baud, Joël Federer-Gsponer, Daniela Stefanie Thommen, Christian Ruiz, Cristina Quintavalle, Niklaus Labhardt, Oliver Alan Kannape, Paco Pino, Aline Fuchs, Panagiotis Antiochos, Josephine A. Muhairwe, Kristina Keitel, Tamara van Donge, Isaac K. Ringera, Alexander Attinger, Jingjing Chen, Sonia T. Chelbi, Wilson Castro (Nicht im Bild: Andrea Alimonti, Budhaditya Mukherjee, Bo Wang).