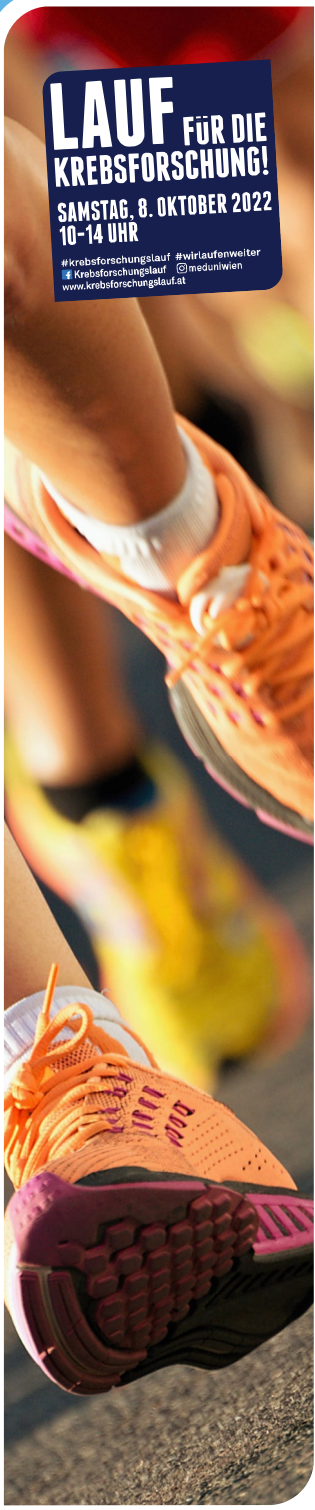


LAUF FÜR DIE KREBSFORSCHUNG!

**SAMSTAG, 8. OKTOBER 2022
10-14 UHR**

#krebsforschungslauf #wirlaufenweiter
#Krebsforschungslauf @meduniwien
www.krebsforschungslauf.at



CCC Research Grants



Auf der Suche nach Biomarkern für die Immuntherapie: Proteom-Analyse des metastasierenden Melanoms

Nina Zila, Ossia M. Eichhoff, Irene Steiner, Phil F. Cheng, Alexander Leitner, Ludovic Gillet, Tatjana Sagic, Sandra Goetze, Betty Friedrich, Andrea Bileck, Patricia Bortel, Johanna Strobl, René Reitermaier, Thomas Mohr, Sabrina A. Hogan, Julia M. Martínez Gómez, Felix Tuchmann, Sophie Peters, Georg Stary, Mario Kuttke, Adelheid Elbe-Bueger, Christoph Hoeller, Rainer Kunstfeld, Wolfgang Weninger, Bernd Wollschlaedl, Reinhard Dummer, Lars E. French, Christopher Gerner, Ruedi Aebersold, Mitchell P. Levesque and Verena Paulitschke

Universitätsklinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien & **USZ** Universitäts Spital Zürich, **ETH** zürich, **universität wien**

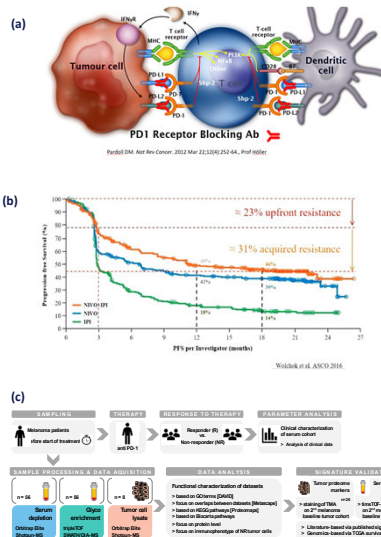
The project is funded by the proceeds of the Krebsforschungslauf and donations to the Initiative Krebsforschung.
www.krebsforschungslauf.at



Hintergrund & Studiendesign

Die PD-1 Rezeptor blockierenden Antikörper (Immuntherapie) führen zur Aktivierung des Immunsystems, welches die Tumorzellen angreift (Abbildung 1a). Die Therapie kann bei vielen Patient*innen zu Langzeitsprechen führen. Leider sprechen weniger als 50% der Patient*innen mit metastasierendem Melanom jedoch langfristig auf die Therapie an (Abbildung 1b), so dass ein hoher Bedarf besteht an Biomarkern, welche das Therapieansprechen vorhersagen können. Um die zugrundeliegenden Resistenzprozesse und potenzielle Biomarker zu erhalten, haben wir verschiedene Proteomik-Analysen an Serum und Tumorproben durchgeführt. Diese Daten haben wir bioinformatisch ausgewertet und über weitere Analysen überprüft (Abbildung 1c).

Abbildung 1: (a) Ein PD-1 Rezeptor blockierender Antikörper (Immuntherapie) führt zur Aktivierung des Immunsystems, welches dann die Tumorzellen angreift. **(b)** Jedoch sprechen nur weniger als 50% der Patient*innen langfristig auf die Immuntherapie an. **(c)** Übersicht des Studiendesigns



Ergebnisse der Datenanalyse

In den Patient*innen welche nicht auf die Therapie ansprechen, konnten wir unter anderem Entzündungsprozesse, Zelladhäsion und -migration und Integrin-Signalisierung als hochregulierte Prozesse identifizieren (Abbildung 2, 3).

Abbildung 2: Bioinformatische Analyse der Überschneidungen zwischen allen drei Versuchsansätzen auf Ebene der Signale in der Gruppe der nicht-ansprechenden Patient*innen.

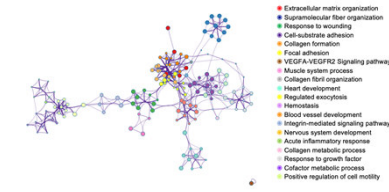
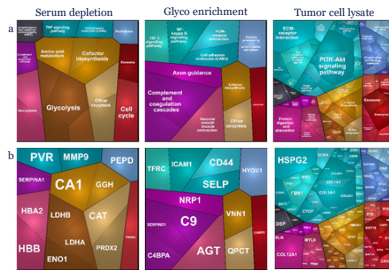
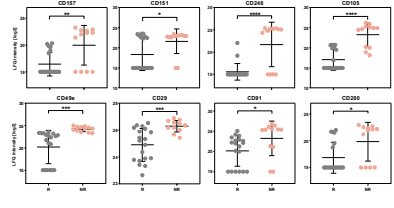


Abbildung 3: Bioinformatische Analyse der einzelnen Versuchsansätze (a) auf Ebene der Signale und (b) auf Ebene angereicherter Proteine in der Gruppe der nicht-ansprechenden Patient*innen.



Die Analyse der Tumorzellen ergab einen Immunphänotyp, der durch eine signifikante Überexpression von 8 Markern gekennzeichnet war (Abbildung 4).

Abbildung 4: Immunologischer Phänotyp der Melanonzellen



Ergebnisse der Validierung

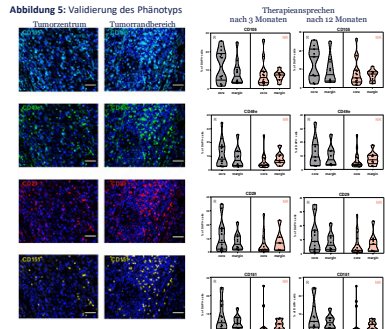


Tabelle 1: Überschneidungen mit publizierten Marker-Signaturen

Study	Overlap	p-value
Weber et al.	6	1.0E-11
Hanel et al.	5	1.1E-02
Hugo et al.	18	3.6E-11

Tabelle 2: Validierung der Serumergebnisse

Protein	Median (range) NR	Median (range) R	p-value
Alpha-1-acid glycoprotein 2	18.98 (7.0 - 19.49)	19.42 (18.00 - 19.50)	0.070
Alpha-2-macroglobin	23.60 (20.20 - 24.16)	23.42 (20.20 - 23.78)	0.003
EGF-containing fibulin-like extracellular matrix protein 1	15.61 (15.1 - 17.83)	14.63 (13.91 - 15.6)	0.003
Lysozyme	14.68 (13.5 - 16.84)	14.28 (13.8 - 14.32)	0.003

Zusammenfassung

Basierend auf der Literatur und den Studienergebnissen legen wir ein Protein-Panel aus 11 Serum- und 23 Tumormarkern als Grundlage für weitere Forschungsansätze vor.

Abbildung 6: Protein-Panel bestehend aus Serum- und Tumormarkern.

