



# Staatspreis: Doppelter Erfolg

Gleich zwei Forscher der Med Uni Graz wurden mit dem diesjährigen Award of Excellence ausgezeichnet.

## Award of Excellence – Staatspreis für die besten Dissertationen

Mit dem Award of Excellence Staatspreis des Bundesministeriums für Wissenschaft und Forschung (BMWFV), der aus Mitteln der Studienförderung finanziert wird und mit 3.000,- Euro dotiert ist, werden seit 2008 die 40 besten Dissertationen des abgelaufen Studienjahres honoriert. Die Vorschläge dafür kommen von den Universitäten. In diesem Jahr wurden zwei Forscher der Univ. Klinik für Innere Medizin an der Med Uni Graz für ihre herausragenden Abschlussarbeiten mit diesem Preis ausgezeichnet: Priv.-Doz. Dr. Florian Posch, MSc PhD, und DDr. Stefan Hatzl.

### Über die Arbeiten:

Florian Posch: Strategien zur Abschätzung des Thromboserisikos bei Krebserkrankungen

Bis zu jede\*r fünfte Krebspatient\*in erleidet im Laufe der Erkrankung eine Venenthrombose. Diese Venenthrombosen sind sehr belastend, müssen mit „Blutverdünnung“ über mehrere Monate behandelt werden, und wirken sich negativ auf die Behandlung der Tumorerkrankung als auch die Lebenserwartung der betroffenen Krebspatient\*innen aus. Vorsorglich eingesetzte Medikamente zur „Blutverdünnung“, so genannte prophylaktische Antikoagulanzen, können bei krebserkrankten Menschen das Risiko für eine Venenthrombose deutlich senken. Jedoch profitieren nicht alle Krebspatient\*innen gleichermaßen von so einer vorsorglichen „Blutverdünnung“, und es gilt auch Blutungsrisiken zu bedenken. In Rahmen der Dissertation wurden Strategien ausgearbeitet, mit denen das Venenthromboserisiko von Krebspatient\*innen vorhergesagt werden kann. Damit sollen jene Patient\*innen vorab identifiziert werden, welche von einer vorsorglichen „Blutverdünnung“ profitieren könnten, und gleichzeitig jenen Patient\*innen ohne wahrscheinlichen Benefit durch diese Intervention ein etwaiges Blutungsrisiko erspart werden. Im Speziellen konnte gezeigt werden, dass anhand von im Blut gemessenen Biomarkern der Blutgerinnung (z.B. D-Dimer oder Fibrinogenparameter), als auch anhand von Biomarkern entzündlicher Prozesse (z.B. sVEGF-A) eine Stratifizierung von Krebspatient\*innen anhand ihres Venenthromboserisikos möglich ist. Weiters konnte ein Vorhersagemodell entwickelt werden, anhand dessen während einer laufenden Tumorthherapie durch wiederholte Biomarkerbestimmung eine personalisierte dynamische Thromboserisikoabschätzung ermöglicht wird. Die Ergebnisse dieser Doktorarbeit könnten so in Zukunft Ärzt\*innen helfen, eine vorsorgliche „Blutverdünnung“ zum Wohle ihrer Krebspatient\*innen möglichst zielgerichtet einzusetzen und Venenthrombosen zu verhindern.

Stefan Hatzl: Die Rolle von micro-RNA-23a in der akuten myeloischen Leukämie

Micro-RNAs sind kurze, evolutionär hochkonservierte, nicht kodierende RNA-Moleküle, welche die Genexpression post-transkriptionell regeln können. In vorausgegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass micro-RNAs eine zentrale Rolle in der Tumorentstehung spielen. Der erste Teil der Arbeit konzentriert sich auf den Einfluss von micro-RNAs auf RAF-Kinase Inhibitor Protein (RKIP) Verlust in der akuten myeloischen Leukämie (AML). RKIP ist ein zentraler Regulator des RAS/MAPK/ERK Signaltransduktionsweges und hemmt Tumor- und Metastasenwachstum. Der Verlust von RKIP Expression wurde bereits in einer Vielzahl von Krebsformen und speziell auch in der AML beschrieben. Trotz der vielen Daten über RKIP Verlust und dessen Auswirkung auf die Zellbiologie ist der Mechanismus, der den RKIP Verlust verursacht, bis dato unklar. Durch die Kombination von Zellkulturexperimenten und der Analyse von primären AML-Patient\*innen Proben konnte gezeigt werden, dass miR-23a als negativen Regulator von RKIP in der AML und einer Vielzahl humaner Tumoren wirkt. Im zweiten Teil der Dissertation wurde die Rolle von miR-23a in der therapeutischen Resistenz der AML untersucht, welche eines der zentralen Hindernisse in der Heilung dieser Erkrankung darstellt. Sowohl eine Dysregulation von miR-23a in AML als auch ein Konnex von miR-23a und therapeutischer Resistenz in anderen Malignomen konnte bereits durch uns und andere gezeigt werden. Daher wurde analysiert, ob miR-23a einen Einfluss auf Cytarabinresistenz in AML hat. Cytarabin ist ein zentrales Medikament der AML Therapie und stellt das Rückgrat von fast jedem AML Chemotherapie-Regimen dar. In einem ersten Schritt konnte belegt werden, dass miR-23a überexprimierende Zellen eine verringerte Sensitivität gegenüber Cytarabin haben und dass miR-23a knock-down Zellen eine erhöhte Sensitivität gegenüber Cytarabin haben. Durch verschiedene in vitro Experimente konnte mechanistisch gezeigt werden, dass miR-23a Cytarabinresistenz durch die direkte Regulation von Topoisomerase 2 $\beta$  (TOP2B) vermittelt wird. Interessanterweise zeigte sich auch, dass erniedrigte Expression von TOP2B ebenfalls mit relapsierter/refraktärer AML als auch schlechtem Überleben korreliert.

Herzlichen Glückwunsch!

*Wednesday, 23. December 2020*