



FINANZIELL ËNNERSTÛTZUNG VUN ENGEM FUERSCHUNGSPROJET

# 250 000 € fir d' Broschkriibs- Fuerschung

D'Fondation Cancer ënnerstÛtzt e Fuerschungsprojet vum Dr. Elisabeth Schaffner-Reckinger vun der *Life Sciences Research Unit* vun der Uni Lëtzebuerg. Hire Fuerschungsprojet *Analysis of the signal transduction network upstream of L-plastin Ser5 phosphorylation in breast cancer cells and tissues* wëll dozou bäidroen eng gëeegent cibléiert Therapie fir Broschkriibs-Patientinnen ze bestëmmen. Broschkriibs ass deen heefegsten an och deen déidlechste Kriibs hei am Land. 2013 goufen zu Lëtzebuerg 417 nei Fäll vu Broschkriibs diagnostizéiert.



## Mat der Präsenz vu Metastasë gëtt d' Behandlung vu Kriibs méi komplizéiert

Kriibs entsteet duerch eng Rei vu genetesche Verännerungen, d. h. duerch Mutatioune vun eisem Ierfmaterial, der DNA. Duerch dës Verännerunge fänken Zellen u sech onkontrolléiert ze deelen, mam Resultat dass se schlussendlech eng Tumeur Primaire forméieren. Dës Tumeur Primaire huet eng definéiert Lokalisatioun am Kierper a kann normalerweis erfolgräich behandelt ginn. Wann de Kriibs awer net fréi genuch diagnostizéiert a behandelt gëtt, kënnen Kriibszellen sech aus der Tumeur Primaire léisen, duerch hiren Environnement migréieren (Invasi-

oun), dono iwwert Blutbunnen oder Lymphbunnen op aner Plaze vum Kierper transportéiert ginn a schlussendlech eng oder méi nei Tumeuren (Metastasen) op deene Plaze bilden. De Volleksmond seet "de Kriibs huet gestreet". An deem Fall, gëtt d' Behandlung vum Patient vill méi komplizéiert, well et dacks keng Méiglechkeet méi gëtt d' Tumeuren erauszuschneiden oder duerch Radiotherapie ze eliminéieren an de Patient muss mat Medikamenter behandelt ginn. Well traditionell Medikamenter (Chemotherapie) awer och gesond Zellen ugräifen an dofir vill Niewewirkungen hunn, investéiert d' Kriibsfuorschung immens vill Energie an Zäit fir cibléiert Therapien ze fannen, deenen hiert Zil et ass just d' Kriibs-

zelle geziilt futti ze maachen ouni dobäi deene gesonden Zellen ze schueden. Et muss ee wëssen, dass Metastasë responsabel si fir iwwert 90 % vun den Doudesfäll bei Kriibspatienten an dofir ass et onheemlech wichteg sou cibléiert Therapien ze entwéckelen.

## E wichtegt Zil ass d' Identifikatioun vu Biomarqueuren

Am Kader vun der Recherche no cibléierten Therapieméiglechkeeten, ass e groust Zil vun der Kriibsfuorschung hautzedaags d' Identifikatioun vu Marqueuren déi hëllef virauszegesi wéi e bestëmmte Patient op ee bestëmmtent Medikament usprécht. Dës Marqueure si



**DR. ELISABETH  
SCHAFFNER-RECKINGER**

Fuerscherin vun der Uni Lëtzebuerg

#### BIOGRAPHIE :

##### Numm:

- Elisabeth Schaffner, bestuet Reckinger

##### Geburtsdatum:

- 4. November 1969

##### Nationalitéit:

- Lëtzebuergesch

##### Titel:

- Dokter an der Biologie

##### Studien:

- Première C am Athénée de Luxembourg
- Biologiestudium op der ETH Zürich
- Doktorat an der Biologie zu Paräis-Orsay (Paris XI)

##### Op der Uni Lëtzebuerg säit:

- 2003 (Joer vun der Grënnung)

sougenannte *Predictive Biomarkers*, déi de Wee virbereede fir eng individualiséiert, op de Patient zugeschnidde cibléiert Therapie.

### Ëm wat geet et am Projet vum Dr. Schaffner-Reckinger an hirer Equipe?

Déi Protein op där d'Fuerscher schaffen, heescht L-Plastin. Wann d'L-Plastin a Kriibszelle virkënnt, ass hir Expressioun an hir Verännerung duerch **Phosphorylatioun\*** dacks verbonne mat engem aggressive Verhale vun de Kriibszellen. Dës Zelle si capabel fir Invasioun ze maachen a Metastasen ze bilden. De Fuerschungsprojet huet als Zil di phosphoryléiert L-Plastin als *Predictive Cancer Biomarker* ze etablieren.

An dësem Fuerschungsprojet wëllen d'Fuerscher mol fir d'éischt ënnersiche wat geschitt wa si d'Expressioun oder d'Phosphorylatioun vun der L-Plastin an de Broschkriibszelle verhënnere. Fir d'Expressioun vun der L-Plastin ze verhënnere gëtt et eng speziell Technik déi de Gen vun der L-Plastin roueg stellt (*Silencing*). Op der anerer Säit wëllen d'Fuerscher och d'Phosphorylatioun vun der L-Plastin ausschalten andeems si Mini-Antikierper (*Nanobodies*) an d'Zellen erabrëngen. Vun engem Collaborateur vu Gent, dem Pro-

fessor Jan Gettemans, *Nanobody lab*, UGent, kruten d'Fuerscher dës *Nanobodies*, déi un eng bestëmmte Regioun vun der L-Plastin bannen an dann d'Funktioon vun dëser Regioun hemmen. An dësem Fall gëtt d'Phosphorylatioun vun der L-Plastin verhënnert. Souwuel nom *Silencing* wéi och no der *Nanobody* Behandlung, ginn d'Broschkriibszellen ënnersicht fir ze kucken, ob se nach ëmmer Invasioun kënnen maachen.

An enger zweeter Phas, ginn d'**Kommunikationsweeër\*\*** déi responsabel si fir d'Phosphorylatioun vun der L-Plastin méi genau analyséiert. Et ass scho laang bekannt, dass Kriibszellen sech duerch d'Deregulatioun vu Kommunikationsweeër an den Zellen weiderentwéckelt, méi aggressiv gëtt an dann och Metastase kënnen gebilt ginn. Am Kontext vu Broschkriibszellen, huet de Laboratoire vum Dr. Schaffner-Reckinger viru kuerzem erausfonnt, dass d'L-Plastin phosphoryléiert gëtt wann ee bestëmmte Kommunikationswee an den Zellen, de sougenannten ERK/MAPK Kommunikationswee, dereguléiert ass. Si hunn och déi Molekülen identifizéiert déi responsabel si fir d'Phosphorylatioun vun der L-Plastin. Domadder hu si gewisen, dass déi phosphoryléiert L-Plastin als Biomarker fir aggressiv Kriibszelle mat



**\*Phosphorylatioun:** Eng oder méi Phosphatgruppe ginn u bestëmmten Aminosäuer (Bausteng vun de Proteinnen) gehaangen.

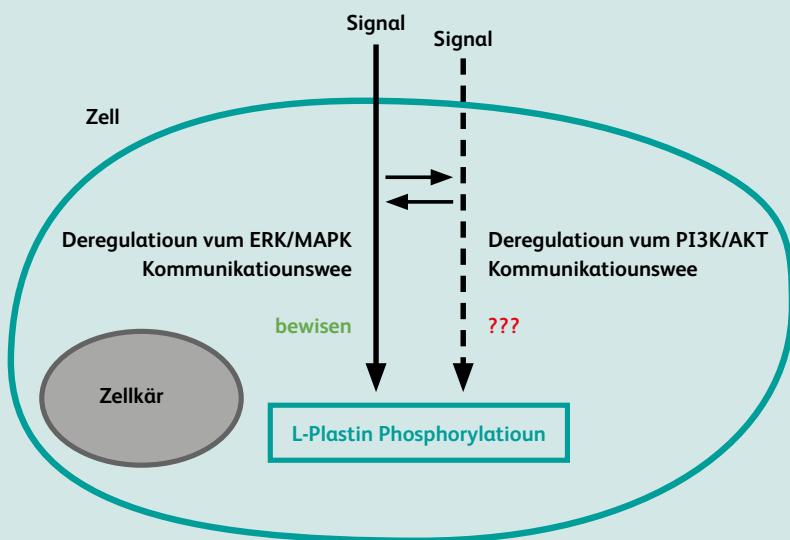
\*\*E Signal dat aus der Ëmgéigend vun der Zell kënnt, gëtt captéiert an duerch ee vu ville **Kommunikatiounsweeër** an d'Zell weidergeleet a schliesslech gëtt d'Zell eng Äntwert op dat Signal. Wann de Kommunikatiounswee awer dereguléiert ass, kann d'Zell keng normal Äntwert op d'Signal ginn an et ka Kriibs entsto.

\*\*\*E **konfokale Mikroskop mat spinning Disk** tauscht mat e puer honnert parallele Laserstralen e Präparat optesch of a mécht dann en digitaalt Bild down. Dëse konfokale Prinzip erlaabt et, dënn Schichten am Präparat schaarf (mat engem héije Kontrast) ofzebilden.

dereguléiertem ERK/MAPK Kommunikatiounswee kann dëngen. Well awer gewosst ass, dass vill Kommunikatiounsweeër an enger Zell ënnerenee vernetzt sinn an och dass vill verschidde Kommunikatiounsweeër kënnen zum Entsto oder zur Entwécklung vu Kriibs bäidroen, géifen d'Fuerscher elo gär weider ënnersichen ob d'Phosphorylatioun vun der L-Plastin och duerch d'Deregulatioun vun nach anere Kommunikatiounsweeër kann ervirgeruff ginn.

Vun eegene fréiere Resultater, wëssen d'Fuerscher dass en zweete Kommunikatiounswee, niest dem ERK/MAPK Kommunikatiounswee, a Fro kënnt fir eng Roll ze spillen, nämlech de sougenannte PI3K/AKT Kommunikatiounswee. Ausserdeem ass bekannt, dass de PI3K/AKT Kommunikatiounswee mam ERK/MAPK Kommunikatiounswee vernetzt ass an dass en dacks a Kriibssituationen dereguléiert ass (Figur).

Fir hir Fro ze beäntwerten, schaffen d'Fuerscher mat Activateuren an Inhibiteuren vum PI3K/AKT Kommunikatiounswee an ënnersichen d'Veännerung vu Proteinnen déi an dësem Wee wichteg sinn an natierlech och d'Phosphorylatioun vun der L-Plastin. Bei all Konditioun, gëtt och d'Morphologie vun den Zellen an d'Lokalisatioun vun der L-Plastin an den Zellen ënnersicht, mat Hëllef vun engem **konfokale Mikroskop mat spinning Disk**\*\*\*. Di vill Daten déi bei dëser Studie wäerte gesammelt ginn, ginn da mat Hëllef vum Team vum Professor Thomas Sauter, *Systems Biology group*, Uni Lëtzebuerg, duerch eng mathematesch Modelisatioun analyséiert. D'Zil vun dëser interdisziplinärer Kollaboratioun ass, sech e Bild kënnen ze maache vum Netzwerk vu Kommunikatiounsweeër déi eng Roll spillen an der Phosphorylatioun vun der L-Plastin. Dëst erlaabt



An hirem leschte Projet hunn d'Fuerscher gewisen, dass d'L-Plastin phosphoryléiert gëtt wann den ERK/MAPK Kommunikatiounswee an den Zellen dereguléiert ass. An dësem Projet wëllen si erausfannen, ob och d'Deregulatioun vum PI3K/AKT Kommunikatiounswee zur Phosphorylatioun vun der L-Plastin féiert.

et virauszesoe wéi en/eng Kommunikatiounswee(ër) an aggressive Broschtkriibszelle soll(e) blockéiert solle ginn am Fall vun enger Phosphorylatioun vun der L-Plastin.

Schliisslech well d'Equipe vum Dr. Schaffner-Reckinger hir Resultater déi si a Broschtkriibszelle kritt hunn, och an den Tumeure vu Broschtkriibspatientinnen ënnersichen. Dofir kréien si Echantillone vun der IBBL, *Integrated Biobank of Luxembourg*, déi mam Averständnes vun de Patientinnen, eng Kollektioun vu Broschtkriibsechantillone gesammelt huet. Hei gëtt erëm eng Kéier ënnersicht ob et e Lien gëtt tëscht der Phosphorylatioun vun der L-Plastin an der Deregulatioun vu Kommu-

nikatiounsweeër. Am Fall wou esou e Lien besteet, gëtt d'L-Plastin als *Predictive Cancer Biomarker*-Kandidat an enger grouss ugeluechter klinischer Analys weider getest. Dat grousst Zil vun de Fuerscher ass, duerch d'Determinatioun vum Phosphorylatiounsstatus vun der L-Plastin an den Tumeure vu Broschtkriibspatientinne, viraussoen ze kënnen, wéi eng Kommunikatiounsweeër dereguléiert sinn a musse blockéiert ginn, fir de Kriibs ze bekämpfen a Metastasen ze verhënneren. Esou wëllen d'Fuerscher dozou bäidroen eng gëeegent cibléiert Therapie fir all eenzel Patientin ze bestëmmen.

