Prof. Dr. Verena Paulitschke
Medizinische Universität Wien,
Universitätsklinik für Dermatologie

7 Fragen an

Professor Verena Paulitschke

Trägerin des Fleur Hiege-Gedächtnispreis 2019

Forschungsschwerpunkte

Der Forschungsschwerpunkt von Professor Verena Paulitschke liegt im Bereich dermatologisch- onkologischer Grundlagenforschung und Translational Research

- zur Evaluierung unterschiedlicher innovativer Therapeutika im Melanom
- Identifizierung von Resistenzmechanismen zu MAPKi und Anti-PD1-Antikörper Therapie und potenzieller Biomarker zu targeted und Immuntherapie
- die Analyse von Tumor-Stroma Interaktionen und inflammatorischen Prozessen

Akademischer Werdegang

- 1999-2005: Studium von Humanmedizin an der Medizinischen Universität Wien mit Auszeichnung, Doktorarbeit: Neurotransmitter Transport (Universitätsklinik für Pharmakologie)
- 2005 Promotion
- 2011 Ph.D. Arbeit an der Abteilung für Dermatologie der Medizinischen Universität Wien (Evaluierung von neuen Therapieoptionen im metastasierenden Melanom)
- 2007-2013 Ausbildung zur Fachärztin für Dermatologie an der Abteilung für Dermatologie der Medizinischen Universität Wien
- Seit 2014 Oberärztin für Dermatologie an der Abteilung für Dermatologie der Medizinischen Universität Wien
- 2015 Habilitation
- 2014-2016 Forschungsaufenthalt an der ETH und USZ Zürich
- Seit 2018 Assoziierte Professorin nach Erfüllung der Qualifizierungsvereinbarung

Frau Professor Paulitschke, in Ihrer Forschungsarbeit, die 2019 mit dem Fleur Hiege-Gedächtnispreis ausgezeichnet wurde, beschäftigen Sie sich mit der Identifikation von Markersignaturen von Resistenzen im Melanom. Fassen Sie für uns bitte kurz den Forschungsansatz zusammen.

Professor Verena Paulitschke: Im letzten Jahrzehnt sind großartige Fortschritte in effektiven Therapieansätzen für Patienten mit metastasierendem Melanom erzielt wurden. Diese basieren auf einem detaillierten Verständnis von molekularen Mechanismen, die die Tumorprogression vorantreiben. Die über die FDA zugelassenen BRAF- in Kombination mit MEK-Inhibitoren sowie unter anderem die Anti-PD1-Antikörper erzielen hervorragende klinische Ansprechraten im metastasierenden Melanom, jedoch verbunden mit einer Resistenzentwicklung. Die Identifikation von Pathomechanismen medikamentöser Resistenz, die Detektion von Markern, die die richtige Therapieentscheidung ermöglichen sollen und die Entwicklung neuer effektiver therapeutischer Alternativen sind zentrale Herausforderungen.

rungen in der Melanomforschung mit einem hohen klinischen Impact und spielen auch in Bewilligungsprozessen durch die FDA eine immer zentralere Rolle. Trotz intensiver Forschungsbemühungen, insbesondere auf genetischer Ebene in den letzten Jahren die Resistenzmechanismen zu beleuchten und zu durchbrechen, ist der Durchbruch noch nicht geschafft. Eine entscheidende Rolle spielt hier die hohe Plastizität und Heterogenität des Melanoms, die den Tumorzellen erlaubt, an die biologischen Prozesse zu adaptieren. Proteomics ermöglicht es, einen möglichst kompletten und biologisch relevanten Einblick in die pathophysiologischen Prozesse zu erlangen und basierend darauf Proteinsignaturen zu generieren. Ziel der Studie ist, die Resistenzmechanismen auf MAPK-I mittels Proteomics und Genomics mit Hilfe unterschiedlicher bioinformatischer Technologien zu analysieren sowie funktionell und klinisch zu validieren und somit mögliche Marker sowie neue therapeutische Targets zu identifizieren.

Und das Ergebnis?

Prof. Paulitschke: Massenspektrometrie der sensitiven und resistenten Zellkohorten ergab, dass Resistenz unter anderem mit einer gesteigerten Expression des lysosomalen Kompartments, einer erhöhten Zelladhäsion und epithelial-mesenchymalen Transition (EMT) einhergeht. Über unterschiedliche bioinformatische Analysen konnten wir eine Signatur von 15 Proteinen herausarbeiten, die auch mittels RNAseq Daten eine Diskriminierung zwischen resistenten und sensitiven Zellen ermöglichten. Die 2 wichtigsten Proteine, die signifikant in der resistenten Zellkohorte heraufreguliert waren und eine Diskriminierung von sensitiv und resistent ermöglichten, stellten das sezernierte Protein IGFBP7 und PTRF dar. IGFBP7 (Insulin-like growth factor-binding protein 7) moduliert die Bindung von Insulin-like growth Factors (IGFs) an den Rezeptor, ist ein Target von TGFbeta und wurde bereits mit Tumor Progression assoziiert. PTRF (Polymerase I and transcript release factor) ist ein essenzieller Faktor für Caveolae Formation und Stabilisierung. Proteomics von CRISPR/Cas PTRF Knockouts ergab eine Hinunterregulation der lysosomalen Aktivität, der Endozytose, pH Regulation, EMT, des TGFbeta Signalweges, Zellmigration und Adhäsion. Überexpression von PTRF führte zu MAPK-I Resistenz, so dass wir somit nachweisen konnten, dass PTRF eine wichtige Rolle in der Resistenzentwicklung auf MAPK-I spielt. Immunhistochemie von Melanommetastasen ergab eine signifikante Korrelation der PTRF Expression mit schlechtem progressionsfreiem Überleben (PFS). IGFBP7 Werte im Patientenblut waren erhöht bei Progression. Somit konnten wir auch auf klinischem Material eine signifikante Bedeutung der mittels Proteomics identifizierten Kandidaten nachweisen. In der Arbeit konnten wir den Weg beschreiten ausgehend von primären humanen Melanomzellkulturen, über die Target Identifikation mittels Proteomics, über die Verifikation auf RNA Ebene, die funktionelle Analyse von wichtigen Markern sowie die klinische Validierung mit dem Ziel, Resistenz besser zu verstehen und frühzeitig zu erkennen.

Auf welche Schwierigkeiten sind Sie auf dem Weg dahin gestoßen?

Prof. Paulitschke: Die Arbeit ist in meinem Auslandsaufenthalt in Zürich und meiner Arbeit in Wien durchgeführt worden. Über die

Biobank der Abteilung für Dermatologie des Universitätsspitals Zürich (Gruppe Prof Levesque) hatte ich Zugriff auf eine Vielzahl von frühen Melanommetastasen, die MAPK-I sensitiv und resistent sind. Die erste Zellkohorte wurde zellulär fraktioniert in Sekretom, Zytoplasma und Nukleus, um auch intrazelluläre Prozesse besser zu verstehen und an der Universität von Wien (Prof Gerner Labor) massenspektrometrisch gemessen. Die zweite größere Kohorte wurde als Zellpellets an der ETH Zürich (Prof Aebersold Labor) ebenfalls massenspektrometrisch gemessen. Somit konnte eine laborunabhängige Kontrolle der Ergebnisse gewährleistet werden. Bioinformatisch wurden unterschiedliche Methoden herangezogen zur Identifizierung einer Resistenzsignatur indem man die Proteindaten der sensitiven und resistenten Zellkohorte miteinander verglich. Diese Resistenzsignatur wurde dann auf RNA Ebene überprüft. Zu Beginn war es schwierig diese großen Datensätze zu verstehen, zu fokussieren und eine Signatur herauszuarbeiten. Zusätzlich war es eine Herausforderung und gleichzeitig auch große Bereicherung, an unterschiedlichen Institutionen zu arbeiten mit den unterschiedlichsten Methoden. Umso schöner war es, dass die selektierten Kandidaten dann auch funktionell einen wichtigen Einfluss auf Invasion und Sensitivität spielten und auch in der klinischen Validierung eine klare Korrelation ergaben.

Wie werden Ihre Forschungsergebnisse Einfluss auf die Behandlungspraxis haben?

Prof. Paulitschke: Mein Ziel ist es, Lösungen für klinische Probleme zu finden. Durch diese Strategien könnten neue Einblicke in den zugrundeliegenden Mechanismus der Resistenz auf MAPK Inhibition gewonnen und darauf basierend neue rationale Therapiekonzepte und prädiktive und pharmakodynamische Biomarker entwickelt werden. Unsere Daten sind auch in einem Patent festgehalten. Ziel ist es, dass man bei der Therapieentscheidung eine Hilfe durch die entsprechende Markersignatur hat und basierend darauf die möglichst optimale Therapie für jeden Patienten findet, evaluieren kann und möglicherweise auch neue Therapiekonzepte zur Verfügung stellen könnte.

Welchen Fragen möchten Sie als nächstes auf den Grund gehen?

Prof. Paulitschke: Wir möchten nun in einer größeren Kohorte die Markersignatur weiter überprüfen. Des Weiteren beschäftigt uns ebenfalls die Immuntherapie, hier versuchen wir intrinsische Resistenz im Blut zu detektieren, um ebenfalls eine Patientenstratifizierung zu ermöglichen.

Wenn Sie sich etwas wünschen könnten für Ihre Forschung, was wäre das?

Prof. Paulitschke: Wenn ich mir etwas wünschen darf, dann dass die Erkenntnisse unserer Forschung unseren Patienten helfen.

Frau Professor Paulitschke, wir danken Ihnen für das Gespräch und wünschen weiterhin viel Erfolg!

Das Interview führte Redakteur Christoph Habel