

Neue Wirkstoffe zur Verbesserung der Krebsimmuntherapie

Salzburger Biowissenschaftler arbeiten in einem neuen EU-Projekt daran, die Erfolgsrate von Krebsmedikamenten zu verbessern.

Im Fokus der Forscher steht eine neue Klasse von epigenetischen Wirkstoffen für die Immuntherapie (HDAC-Inhibitoren). Um die Wirksamkeit dieser innovativen Krebsmedikamente für Patienten präziser vorhersagen zu können, optimieren die Salzburger Forscher die präklinischen Testsysteme. Mit dem Projekt sollen auch länderübergreifende Netzwerke gefördert werden.

Die Immuntherapie (Nobelpreis für Medizin 2018) ist eine relativ neue Form der Krebsbehandlung, die die vielfältigen Möglichkeiten des Immunsystems nutzt, die Krebszellen zu bekämpfen. Mit Immuntherapien lassen sich Krebserkrankungen gezielter attackieren als mit den konventionellen Therapien (operative Tumorentfernung, Strahlentherapie und/oder Chemotherapie).

Grundsätzlich erkennt das Immunsystem Krebszellen, aber etliche sind in der Lage, sich zu tarnen und sich vor der Attacke des Immunsystems zu schützen. Dadurch entkommen sie der Immunabwehr, der Tumor kann wachsen. Genau hier setzt die Immuntherapie an. Sie zielt darauf ab, die Ausweichstrategien der Krebszellen zu blockieren und so das Immunsystem wieder gegen den Krebs zu lenken. Die Krebsimmuntherapie gilt als großer Hoffnungsträger der Medizin. Beeindruckende Erfolge konnten bisher vor allem bei schwarzem Hautkrebs und fortgeschrittenem Lungenkrebs erzielt werden.

Doch bei vielen Patienten führt die Immuntherapie aufgrund von genetischen und epigenetischen Resistenzmechanismen nicht zum gewünschten Erfolg, wie der Tumorbiologe Fritz Aberger von der Universität Salzburg einräumt. „Wir testen eine neue Klasse von epigenetischen Wirkstoffen für die Immuntherapie, sogenannte HDAC-Inhibitoren, die die Resistenzen aufheben und die antitumorale Immunantwort stärken sollen. Die beste Wirkung erwarten wir von einer Kombination von Therapieansätzen. Einerseits wollen wir mit den epigenetischen Wirkstoffen die Tumorzellen für das Immunsystem sichtbar machen und andererseits wollen wir in Kombination mit einer anderen Therapieform – der Immuntherapie mit sogenannten Checkpoint-Inhi-

bitoren – eine effiziente Immunantwort initiieren.“

Dafür haben Fritz Aberger und die Immunologin Jutta Horejs-Höck von der Universität Salzburg vor Kurzem das länderübergreifende EU-Projekt EPIC genehmigt bekommen. Projektpartner sind Udine, Triest und Bozen. EPIC steht für „Epigenetic Regulation of Immunity in Cancer“.

Bei der Tumorentstehung spielen neben genetischen auch epigenetische Veränderungen eine wichtige Rolle. Diese sind – im Unterschied zu genetischen Veränderungen – reversibel. Die epigenetische Krebsignatur kann also wieder in eine gesunde Signatur umprogrammiert werden. Sogenannte HDAC-Inhibitoren sind für diese Anti-Krebs-Effekte besonders vielversprechende Wirkstoffe. Sie hemmen, wie der Name sagt, die HDACs (Histone-Deacetylasen), das sind Enzyme, die in Krebszellen oftmals fehlreguliert sind.

Ein Ziel des Projekts ist es, die große Lücke zu verkleinern, die zwischen den Ergebnissen zu Krebswirkstoffen im Labor und der Wirksamkeit bei Patienten klafft, betonen die Salzburger Forscher/-innen. „Obwohl es in den letzten Jahren große Erfolge in der Krebstherapie gab, Stichwort Car-T-Zell-Therapie oder Checkpoint-Inhibitoren, ist die Erfolgsrate von Krebsmedikamenten bei der klinischen Erprobung derzeit sehr gering. Nur fünf bis zehn Prozent der in klinischen Studien getesteten Krebsmedikamente kommen überhaupt auf den Markt. Die erfolgreiche Entwicklung neuer Krebsmedikamente hängt maßgeblich von der aussagekräftigen Validierung der Medikamente in geeigneten Testsystemen ab.“

EPIC ist ein Projekt der Interreg-V-A-Italien-Österreich-Schiene, eines EU-Förderprogramms für die europäische territoriale Zusammenarbeit im Grenzraum zwischen Italien und Österreich. Der Onkologe Richard Greil vom Uniklinikum Salzburg ist EPIC-Kooperationspartner. Das Projekt hat eine Laufzeit von drei Jahren (2019 bis 2022) und ein Gesamtbudget von knapp einer Million Euro.

Maria Mayer



BILD: SINGHITY IMAGES/STOCKPHOTO

Wissen Affen, was wir denken?

Können sich – ähnlich wie Menschen – auch Menschenaffen in andere hineinversetzen, deren Emotionen erkennen und auf deren Absichten schließen? In dieser Frage gibt es in der Scientific Community eine heftige Kontroverse, mit den prominenten amerikanischen Verhaltensforschern Michael Tomasello und Daniel Povinelli als Speerspitzen der gegensätzlichen Richtungen.

MARIA MAYER

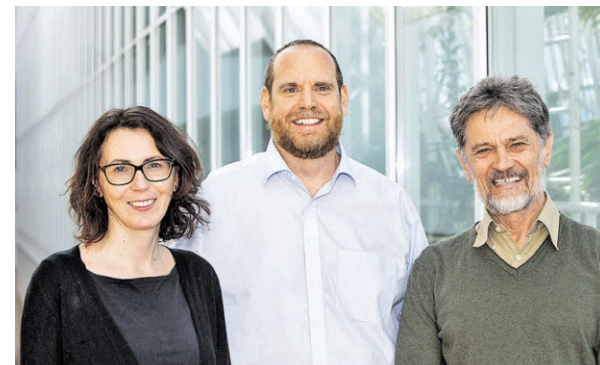
Die einen („Booster“) sagen, Affen können fast alles. Die Evidenz dafür sei lächerlich, spotten die anderen („Scoffer“). Ihrer Meinung nach können Affen fast nichts. Anfang Jänner diskutierten Michael Tomasello und Daniel Povinelli an der Uni Salzburg bei einer von den Salzburger Psychologin Michael Huemer, Josef Perner und Beate Prieuwater veranstalteten Tagung zur Frage, wie wir verstehen, was andere tun („Understanding Actions and Reasons“).

Ohne Zweifel, Menschenaffen sind intelligent. Aber haben sie auch die besondere Art von Intelligenz, die Menschen zu kultureller Zusammenarbeit und technischen Höchstleistungen befähigt? Die Wurzel dafür liegt vermutlich im Verstehen, wie die Welt für andere aussieht, um gemeinsame Zielvorstellungen zu entwickeln, Wissen auszutauschen und Gefühle anderer zu respektieren. In der Psychologie und Hirnforschung spricht man von „Theory of Mind“. Gemeint ist damit die Fähigkeit, das eigene und das Verhalten anderer durch Zuschreibung mentaler Zustände zu interpretieren. Bei der Frage, wann Kinder diese Fähigkeiten erwerben, nimmt Salzburg einen internationalen Spitzenplatz ein, unter anderem mit experimentellen Studien im Kinderlabor.

Nein, Menschenaffen können sich nicht in andere hineinversetzen. Zu dem Schluss kommt der Biologe und Verhaltensforscher Daniel Povinelli von der University of Louisiana nach Dutzenden Experimenten mit

Schimpansen. Im sogenannten Bitt-Paradigma hat er zum Beispiel gezeigt, dass aus der Tatsache, dass Menschenaffen sehr gut dem Blick von Menschen folgen – was als Indiz für Verstehen gilt –, nicht folgt, dass Menschenaffen begreifen, wie Menschen ticken. In dem Experiment wird den Schimpansen beigebracht, dass sie Wärter, die eine Banane halten, bitten müssen, um die Banane zu bekommen. Das kapierten die Tiere schnell. Dann wird einem Wärter mit Banane ein Kübel über den Kopf gestülpt, sodass er die Bittgeste der Schimpansen gar nicht sehen kann. Trotzdem bitten die Schimpansen genauso oft diese Person wie jene mit der freien Sicht. Povinellis Fazit: Schimpansen verstehen nicht, was Menschen sehen und wissen. Sie verstehen nur oberflächliche Regelmäßigkeiten im Verhalten.

Stimmt nicht, kontert Michael Tomasello, der ursprünglich auf Povinellis Linie war und Menschenaffen kein Verständnis von Bewusstsein zuschrieb. Nach seinem Wechsel von der Emory University in Georgia/USA nach Leipzig an das Max-Planck-



Von links: Beate Prieuwater, Michael Huemer und Josef Perner. BILD: SINA/ANDREAS KOLARIK

Institut für evolutionäre Anthropologie entwickelte er gemeinsam mit Brian Hare Futtermeid-Experimente, die zu zeigen scheinen, dass Affen sehr wohl verstehen, was andere sehen, wissen oder wollen, und dass sie das clever ausnutzen. Zwei Schimpansen, ein ranghöherer und ein rangniedrigerer, sitzen sich – getrennt durch ein Gitter – gegenüber und können sich beobachten. Zwischen ihnen liegt eine Banane. Zuerst wird der Rangniedrigere freigelassen, dann sofort der Ranghöhere. Da der Rangniedrigere weiß, dass er keine Chance gegen den Dominanten hat, läuft er gar nicht zur Banane hin. Dann legen die Versuchsleiter zur ersten – für beide Schimpansen gut sichtbaren – Banane eine zweite dazu, die nur der rangniedrigere Affe sehen kann. Auf diese stürzt er sich auch prompt, als er kurz vor seinem Rivalen freigelassen wird.

Tomasellos Schlussfolgerung: Der rangniedrigere Affe weiß, was der andere sieht bzw. nicht sieht, und handelt entsprechend. Für Tomasello stehen Schimpansen, Orang-Utans oder Gorillas bewusstseinsmäßig ungefähr auf der gleichen Stufe wie vierjährige Kinder. („So wie Kinder wissen Affen, was andere sehen, hören oder kennen. Und so wie Kinder bis zu einem Alter von ungefähr vier Jahren verstehen sie nicht, wenn andere etwas glauben, das den Fakten widerspricht. Affen verstehen das nie, Kinder, wenn sie älter sind.“)

Doch warum kommt Tomasello zu einem völlig anderen Schluss als Povinelli? Es könnte mit dem Experimentdesign zu tun haben, lautet eine plausibel klingende Erklärung. Tomasello beobachtete die Tiere beim Konkurrenzkampf um Futter, das ist ein für Schimpansen typisches Verhalten;

nicht typisch für sie ist hingegen kooperatives Verhalten, wie es Povinelli im Bitt-Paradigma getestet hat.

Und wer hat jetzt recht in der seit der Jahrtausendwende andauernden Kontroverse zwischen Povinelli und Tomasello, ob Menschenaffen die Perspektive anderer einnehmen und auf den Wissensstand anderer Rücksicht nehmen können oder ob sie sich lediglich nach Verhaltensregeln richten? Das ist offen.

Der Salzburger Kognitionspsychologe Josef Perner, der mit seinem Team seit Jahrzehnten untersucht, wie Kinder die Alltagspsychologie erwerben, kann der behavioristischen Position Povinellis teilweise etwas abgewinnen. „Um zu verstehen, was andere tun, versetzen sich auch Menschen, egal ob Kinder oder Erwachsene, normalerweise nicht in andere hinein. Man kommt meist ganz gut ohne eine Theory of Mind aus. Nur wenn jemand einen ‚falschen Glauben‘ hat, so heißt der Fachbegriff für eine irrtümliche Überzeugung, nur dann muss man, um das Verhalten des anderen erraten zu können, verstehen, dass er einen inneren Zustand hat, der die Welt anders darstellt, als sie ist.“ Normalerweise regiere im Alltag ein Mittel-Zweck-Denken. Was muss ich tun, um ein Ziel zu erreichen? (Es regnet. Um nicht nass zu werden, nehme ich einen Regenschirm.) Perner beschäftigt sich aktuell intensiv mit dieser Richtung der Handlungsphilosophie. „Ich kann mit Mittel-Zweck-Denken – wir sprechen von Teleologie – sehr gute Vorhersagen machen, ohne dass ich psychologisch ist. Solange es um Fakten geht, brauche ich zur Erklärung von Verhalten keine innerpsychischen Vorgänge.“

20 Jahre Sprachenzentrum an der Uni Salzburg

Das Sprachenzentrum wurde im Jahr 1999 als Serviceeinrichtung der Universität Salzburg gegründet.

Seither bietet es allen Interessierten – Studierenden und Bediensteten der PLUS und der Universität Mozarteum, aber auch allen externen Interessierten – ein vielfältiges Programm: Jährlich besuchen mehr als 1500 Teilnehmer Kurse am Sprachenzentrum. Derzeit werden Kurse in zwölf Sprachen angeboten. Neben allgemeinen Sprachkursen gibt es auch spezifische Angebote: So können Studierende und Wissenschaftler ihre akademischen Sprachkompetenzen in speziellen Deutsch- und Englischkursen weiterentwickeln. Studierende können sich außerdem ihre Sprachkenntnisse in Form der Studienergänzung „Sprachen“ zertifizieren lassen. Ausländische Studierende, die sich auf ein deutschsprachiges Studium in Österreich vorbereiten, erwerben im Vorstudienlehrgang die für ein Studium benötigten sprachlichen Kompetenzen, aber auch wichtige studien-spezifische Fertigkeiten. Und Sprachstudierende können als Tutoren am Sprachenzentrum Unterrichtserfahrung sammeln und werden dabei von erfahrenen Lehrenden begleitet.

Ein qualitativ hochwertiges Angebot erfordert beständige Weiterentwicklung: Das Sprachenzentrum hat sich daher in den letzten Jahren in vielen nationalen und europäischen Forschungs- und Entwicklungsprojekten im Bereich Fremdsprachendidaktik engagiert. So wurden in Zusammenarbeit mit der ÖGK/Landesstelle Salzburg Materialien für erwachsene Deutschlernende konzipiert, um in Deutschals-Zweitsprache-Kursen für wichtige Themen der Gesundheitsvorsorge zu sensibilisieren. Sehr erfolgreich war auch ein Kurskonzept für das Salzburg Museum, das den Teilnehmern Wege zur gesellschaftlichen Teilhabe eröffnet. Neuland wurde mit dem Erasmus+-Projekt „EVAL-IC“ betreten, in dem Modelle zur Beschreibung und Evaluierung mehrsprachiger Kompetenzen entwickelt wurden. Passend dazu wird seit Kurzem auch ein Kurs zum mehrsprachigen Lernen angeboten.

Das Sprachenzentrum sieht sich dabei als eine wichtige Schnittstelle zwi-

schen Forschung und Lehre: „Gerade Sprachenzentren mit ihren umfassenden Kompetenzen in den Bereichen Sprachlehre und -didaktik und Mehrsprachigkeit sind gefordert, neue Impulse zu setzen“, ist Margareta Strasser, die Leiterin des Sprachenzentrums, überzeugt. Dass das in den letzten 20 Jahren gelungen ist, belegen die positiven Rückmeldungen der Teilnehmerinnen und Teilnehmer, aber auch viele Auszeichnungen für Projekte und für Lehrende des Sprachenzentrums. Seit Sommersemester 2018 ist der Universitätslehrgang „Vorstudienlehrgang zur Vorbereitung auf Ergänzungsprüfungen“ (VPLUS) am Sprachenzentrum angesiedelt. Der VPLUS wendet sich an Studierende, die nicht über die für ein Studium notwendigen Deutschkenntnisse verfügen. Schwerpunkte des VPLUS sind neben der Vermittlung allgemeiner Sprachkompetenzen die Vermittlung der deutschen Wissenschaftssprache sowie studien-spezifischer Fertigkeiten. Die Vernetzung von Forschung und Praxis wird durch Forschungs- und Entwicklungsprojekte im Bereich Zweitsprachen- und Fremdsprachendidaktik und durch die Kooperation mit zahlreichen nationalen und internationalen Einrichtungen und Verbänden gewährleistet.

Das Sprachenzentrum stellt mit seinen Sprachkursen mit geringer Teilnehmer/-innen-Zahl (max. 20) ein breites Sprachlernangebot zur Verfügung.

Anmeldungen im Sprachenzentrum sind noch bis 13. März 2020 (Mo.–Fr., 8.30–12.00 Uhr, Mo. und Mi., 14.30–17.00 Uhr) möglich. In sehr vielen Kursen gibt es noch freie Plätze.

Kursprogramm Sommersemester 2020:

[HTTPS://WWW.UNI-SALZBURG.AT/INDEX](https://www.uni-salzburg.at/index.php?ID=212359&MP=200411-200843%2C121-200795)

PH?P?ID=212359&MP=200411-200843%2C121-200795

Hinweis für Interessierte: Bitte nehmen Sie sich ausreichend Zeit für Beratung (ggf. Einstufungstest) und Anmeldung (ca. 45 Minuten). Die Anmeldung zu allen Sprachkursen erfolgt ausschließlich persönlich im Sekretariat des Sprachenzentrums. Telefonische Anmeldungen sowie Anmeldungen per E-Mail können nicht entgegengenommen werden. Bei ausgebuchten Kursen besteht die Möglichkeit, sich auf eine Warteliste setzen zu lassen.



BILD: ANTONIO MARGHERITON/STOCKPHOTO, UNIVERSITÄT SALZBURG



Associate-Professorin Jutta Horejs-Höck und Universitätsprofessor Fritz Aberger. BILD: SNA/KOLARIK