



L'ORÉAL  
ÖSTERREICH

EINE KOOPERATION VON



ÖAW  
ÖSTERREICHISCHE  
AKADEMIE DER  
WISSENSCHAFTEN

MIT FINANZIELLER UNTERSTÜTZUNG DES

 Bundesministerium  
Bildung, Wissenschaft  
und Forschung

# L'ORÉAL-UNESCO FOR WOMEN IN SCIENCE

**Stipendiatinnen 2022**  
**Lebensläufe & Forschungsgebiete**

# Kristina Breitenecker MSc



- Geboren 1995 in Wien, Österreich
- Bachelorstudium der Biomedizinischen Analytik am FH Campus Wien (Abschluss 2016)
- Masterstudium der Biomedizinischen Analytik am FH Campus Wien (Abschluss 2018)
- Seit 2019 Doktorandin am Zentrum für Krebsforschung der Medizinischen Universität Wien

**Spezialgebiet:** Tumorbiologie

**Forschungsprojekt:** Auswirkung des Zellrezeptor Axl auf die Entwicklung und das Fortschreiten des hepatozellulären Karzinoms (HCC)

*In meiner Forschungsarbeit untersuche ich, wie sich der Zellrezeptor Axl auf die Entwicklung und das Fortschreiten des hepatozellulären Karzinoms (HCC) auswirkt. Das Ziel ist es, ein besseres Verständnis über die Tumorzell-spezifische als auch Immunzell-spezifische Funktion von Axl in der Entwicklung des HCC zu erlangen. Letztendlich will ich herausfinden welche PatientInnen von einer Axl-gerichteten Therapie profitieren würden und zu welchem Zeitpunkt der Erkrankung solch eine sinnvoll wäre.*

Das HCC ist die häufigste Form des Leberkrebses. Die hauptsächliche Ursache für die Entwicklung des HCC ist die chronische Entzündung der Leber, die sich zur Leberfibrose und Leberzirrhose entwickeln kann. In diesen Stadien verändert sich die Mikroumgebung der Leber stark, welches ein Risiko zur Entwicklung des HCC darstellt. Der Zellrezeptor Axl ist in verschiedensten Zellen des Körpers aktiv und je nach Zelltyp übt dieser unterschiedlichste Funktionen aus. Auf Immunzellen wirkt Axl entzündungshemmend, während Axl auf Tumorzellen der Leber dazu führt, dass diese in umliegendes Gewebe auswandern und metastasieren. Bei PatientInnen mit HCC wird Axl häufig hochreguliert und korreliert mit einer schlechteren Prognose. Auch in der Leberfibrose, einer pre-malignen Vorstufe des HCCs, fördert Axl das Voranschreiten der Erkrankung.

Derzeit gibt es Axl-gerichtete Therapien, welche in PatientInnen noch nicht den gewünschten Erfolg zeigen. Ein tiefgründiges Verständnis über die Tumorzell-intrinsische als auch Immunzell-spezifische Funktion von Axl in der Entstehung vom HCC würde wichtige Einsicht schaffen, in welchem Stadium der Lebererkrankung eine Therapie gegen Axl, auch in Kombination mit Immuntherapien, Sinn machen würde.

Im Rahmen des L'Oréal UNESCO For Women in Science Stipendiums untersuche ich wie sich die Immunzell-spezifische Expression von Axl auf die Mikroumgebung der Leber und damit auf die weitere Entwicklung des HCC auswirkt. Des Weiteren untersuche ich in neuen Modellen, wie sich die Leberzell-spezifische Expression von Axl auf die Immunzell-Infiltration der Leber und damit auf die Entwicklung der Leberfibrose und des HCC auswirkt. Letztendlich evaluiere ich in Proben von PatientInnen, ob Axl ein potentieller prädiktiver Marker für die Wirksamkeit von Immuntherapien im HCC sein könnte.

# Melanie Korbelius PhD



- Geboren 1990 in Graz, Österreich
- Bachelorstudium Biomedizinische Analytik an der FH Joanneum (Abschluss 2011)
- Masterstudium Biochemie und Molekulare Biomedizin an der Technischen Universität Graz (Abschluss 2014)
- PhD Studium am Gottfried Schatz Research Center der Medizinischen Universität Graz (Abschluss 2019)
- Seit 2019 PostDoc an der Medizinischen Universität Graz

**Spezialgebiet: Biochemie**

**Forschungsprojekt: Isolierung und Charakterisierung verschiedener zytosolischer Lipidspeicher im Dünndarm**

*Meine Forschung befasst sich mit der Charakterisierung verschiedener Lipidspeicher in unseren Darmzellen anhand der Identifizierung spezifischer Oberflächenproteine. Die Ergebnisse meines Projekts sollen zu einem besseren Verständnis des Fettstoffwechsels im Darm sowie zur Entwicklung neuer, gezielter Medikamente für die Behandlung erhöhter Blutfettwerte beitragen.*

Die Zunahme an Übergewichtigen und fettleibigen Personen ist vor allem auf eine erhöhte Zufuhr von Nahrungsfetten zurückzuführen und verursacht Folgeerkrankungen wie Diabetes und Atherosklerose. Unser metabolisches Gleichgewicht wird insbesondere von den Zellen des Dünndarms (Enterozyten) kontrolliert, die die Barriere zwischen den körpereigenen und den mit der Nahrung aufgenommenen Fetten bilden. Neben falscher Ernährung und zu wenig Bewegung können aber auch Fettstoffwechselstörungen die Ursache eines gestörten Energiehaushalts sein, und zwar aufgrund von Veränderungen verschiedener am Fettstoffwechsel beteiligter Proteine, deren Identifizierung und Erforschung immer wieder neue pharmazeutische Angriffspunkte bietet.

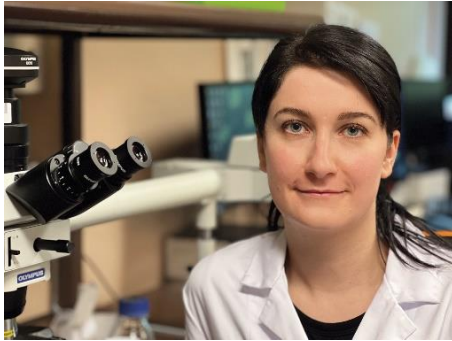
Nahrungsfette (vorwiegend Triglyzeride) werden von den Enterozyten aufgenommen, in Lipoproteine verpackt und in die Blutbahn abgegeben, um andere Organe mit Energie zu versorgen. Ein Überfluss an Nahrungsfetten führt jedoch zu erhöhten Blutfettwerten sowie zu einer vorübergehenden Zwischenspeicherung in Form von Lipidtröpfchen in den Darmzellen selbst. Obwohl diese Lipidtröpfchen physiologisch auch im Fettgewebe unseres Körpers zu finden sind, wo sie als Energiereserve dienen und bei Bedarf (z.B. beim Fasten oder bei körperlicher Aktivität) wieder mobilisiert werden, führt eine Fettansammlung in Darmzellen zu einer Störung unseres Fettstoffwechsels. Der Abbau dieser Fettspeicher im Fettgewebe wurde bereits intensiv erforscht, und die Fettgewebslipase (ATGL) zusammen mit ihrem Co-Aktivatoren CGI-58 als Hauptverantwortliche für den ersten Schritt des Fettabbaus identifiziert. Mutationen dieser Proteine führen zur Fettansammlung in einer Vielzahl an Organen und damit zu deren Funktionsstörung, beeinträchtigen aber auch unseren gesamten Körper.

Wir konnten bereits zeigen, dass ATGL und CGI-58 auch eine wesentliche Rolle beim Fettabbau im Darm spielen: So waren Darmzellen, denen ATGL und CGI-58 fehlten, schon bei normaler Nahrungszufuhr vollgefüllt mit Triglyzeriden, was aber überraschenderweise keinen Einfluss auf Blutfettwerte hatte. Eine Visualisierung der „Reise“ von Nahrungsfetten in die Darmzellen und deren Einbau in Lipidtröpfchen deutete auf die Existenz von mehr als einer Art von Lipidtröpfchen in den Darmzellen hin. Dieser zweite Lipidspeicher enthielt Fette, die die Darmzellen aus der Blutbahn resorbierten, um auch in Situationen Energie liefern zu können, in denen wir keine Nahrungsfette erhalten. Neben einem vorübergehenden Fettspeicher im Darm für die Bildung und Sekretion von Lipoproteinen ins Blut existiert also ein zweiter für die Energiegewinnung der Darmzellen selbst. ATGL spaltet mit Hilfe von CGI-58 bevorzugt die Triglyzeride dieses zweiten Fettspeichers, deren Fettsäuren schließlich direkt in der Zelle selbst zur Energiegewinnung verbrannt werden.

Im Rahmen meines L'Oréal UNESCO For Women in Science Stipendiums möchte ich nun die Oberflächenproteine dieser verschiedenen Lipidspeicher im Detail untersuchen. Bisher war es nicht möglich, diese Lipidtröpfchen voneinander zu unterscheiden, was gezielte pharmazeutische Eingriffe verhinderte. Durch die Identifizierung von ATGL und CGI-58 als spezifische Proteine im Abbau von ausschließlich einem dieser Lipidspeicher ermöglicht unser Versuchsaufbau nun die gezielte Isolierung der beiden unterschiedlichen Lipidtröpfchen. Die Analyse der Proteinzusammensetzung soll unter anderem auch zur Identifizierung bisher unbekannter Enzyme beitragen, um in Zukunft gezielte Therapien zur Regulierung des Blutfettspiegels und unseres gesamten Fettstoffwechsels im Körper zu ermöglichen.

Ich bin sehr dankbar, dass ich mit diesem Stipendium meine eigenen wissenschaftlichen Ziele verfolgen und mich als Wissenschaftlerin weiterentwickeln kann.

## Kathrin Spettel MSc



- Geboren 1988 in Feldkirch, Österreich
- Ausbildung zur pharmazeutischen Angestellten (Abschluss 2009)
- Bachelorstudium Biomedizinische Analytik an der FH Joanneum Graz (Abschluss 2012)
- Masterstudium Biomedizinische Analytik an der FH Campus Wien (Abschluss 2016)
- Seit 2018 Doktoratsstudium Public Health an der Medizinischen Universität Wien

**Spezialgebiet: Molekulare Mikrobiologie**

**Forschungsprojekt: Resistenzentwicklung in *Candida* spp. – die unterschätzte Bedrohung für die Gesundheit**

*In meiner Forschung beschäftige ich mich mit den molekularen Resistenzmechanismen von Pilzen. Das Ziel ist zu bestimmen, welche antimykotischen Substanzen zur Therapie eingesetzt werden können und die molekulare Ursache bei einer Resistenzentwicklung mittels Next Generation Sequencing zu eruieren.*

Pilzinfektionen werden oft in ihrer Relevanz für die globale Gesundheit unterschätzt und nehmen weltweit zu. Pilze sind in erster Linie bekannt für eine Vielzahl an oberflächlichen Infektionen der Haut und Schleimhaut, können aber besonders bei immungeschwächten PatientInnen schwere invasive, durchaus lebensbedrohliche Infektionen verursachen. Zusätzlich können Pilze Resistenzen gegen Antimykotika entwickeln und daher – ähnlich wie Bakterien – multiresistent werden, sodass die ohnehin schon limitierten therapeutischen Optionen reduziert werden.

Das Ziel meiner Forschung ist es daher, bei einer Resistenzentwicklung den zugrundeliegenden molekularen Resistenzmechanismus zu detektieren. Dafür verwende ich neue Sequenziertechnologien, das sogenannte Next Generation Sequencing. Damit kann die genetische Sequenz von resistenten und nicht-resistenten Pilzen verglichen und der molekulare Resistenzmechanismus festgestellt werden.

Daher gehören zu meinen praktischen Hauptaufgaben die Laborarbeit, wie beispielsweise das Aufreinigen von DNA und die sogenannte NGS Library Preparation, bei welcher die DNA-Proben für die Sequenzierung vorbereitet werden. Mittels dieser neuen Sequenziertechnologie werden riesige Datenmengen generiert, welche ich anschließend bioinformatisch analysiere. Dabei wird untersucht, ob diese Pilzisolat spezielle Mutationen haben oder Regionen im Genom fehlen oder hinzugefügt wurden, welche zu einem veränderten Protein führen. Diese Mutationen können dann die Ursache dafür sein, dass die Pilze eine Resistenz gegenüber einer antimykotisch wirksamen Substanz entwickelt haben.

Zudem arbeite ich auch an dem problematischen Hefepilz *Candida auris*, der auf Grund seiner ausgeprägten Fähigkeit zur Resistenzentwicklung gegenüber verschiedenen Antimykotikaklassen am 25. Oktober dieses Jahres von der WHO als besonders kritisch eingestuft wurde. Dieser Pilz kann beispielsweise auf Intensivstationen zu schweren Infektionsausbrüchen bei immunsupprimierten PatientInnen führen. Dabei kann dieser Pilz schon intrinsisch – also von sich aus – resistent gegenüber einigen der heute verfügbaren Therapeutika sein. Zudem weist *Candida auris* eine erhöhte Widerstandsfähigkeit gegenüber Desinfektionsmittel und Antiseptika auf und ist deswegen in Krankenhäusern problematisch. Auch in Österreich wurde dieser Pilz schon nachgewiesen, auch wenn keine schwerwiegenden Infektionen ausgelöst wurden. Diese Isolate typisiere ich mittels Whole Genome Sequencing, um zu bestimmen, aus welcher geografischen Region das jeweilige Pilzisolat ursprünglich stammt und ob die Isolate miteinander verwandt sind. Außerdem bestimme ich die Wirksamkeit unterschiedlicher antimykotischer and antiseptischer Substanzen, um prognostizieren zu können, welche Substanzen zur Therapie geeignet sein könnten.

Das L'Oréal UNESCO For Women in Science Stipendium ermöglicht mir, dass ich mich weiterhin dieser sehr faszinierenden Forschungsthematik widmen kann. Das Stipendium werde ich dazu nutzen, um aktuelle Projekte zu finalisieren und zu publizieren sowie mein Studium abzuschließen. Zudem werde ich Projektanträge schreiben, um auch in der Zukunft das Privileg zu haben, mich diesem wichtigen Thema widmen zu können. Daher ist das Stipendium eine großartige Chance und hilft mir meine wissenschaftlichen Fähigkeiten zu verbessern, als Wissenschaftlerin zu wachsen und gibt mir die Möglichkeit, meine beruflichen Ziele in der Zukunft umzusetzen.

## Larissa Traxler PhD



- Geboren 1994 in Freistadt, Österreich
- Bachelorstudium Molekulare Medizin an der Medizinischen Universität Innsbruck (Abschluss 2015)
- Masterstudium Biomedizin an der Universität Lund, Schweden (Abschluss 2017)
- PhD Studium Biologie an der Universität Innsbruck (Abschluss 2021)
- Seit 2021 Postdoc an der Leopold-Franzens-Universität Innsbruck

**Spezialgebiet: Molekularbiologie**

**Forschungsprojekt: Metabolischer Drift und Instabilität des Zellschicksals in alternden menschlichen Nervenzellen von Alzheimer-Patienten.**

*In meiner Forschung untersuche ich den Einfluss des zellulären Zuckerstoffwechsels auf die Nervenzellen bei Alzheimer Patienten. Das Ziel ist es, die Parallelen zwischen den Stoffwechseleränderungen in Krebszellen und Alzheimer Nervenzellen besser zu verstehen, um bereits entwickelte Krebsmedikamente für die noch unheilbare Krankheit Alzheimer einsetzen zu können.*

Die Alzheimer Krankheit ist eine Unterart der Demenz, dessen Krankheitsmechanismen noch kaum verstanden sind. Das liegt vor allem an der Komplexität des menschlichen Gehirns, die es sehr anspruchsvoll macht adäquate Modelle neurologischer Krankheiten zu erstellen. Im Rahmen dieser Dissertation generierten wir menschliche Nervenzellen aus Hautzellen, die von Hautbiopsien von gesunden Spendern und Alzheimer Patienten stammten. Diese Methode wird auch „direkte Konversion“ genannt und generiert Patienten-spezifische induzierte Nervenzellen (iNs), die das Alter, die Genexpression, die Epigenetik und funktionellen Veränderungen der Alzheimer-Patienten erhalten und daher ein gutes Modellsystem für Alzheimer darstellen. In dieser Arbeit verglichen wir iNs von nicht-dementen Spendern mit jenen von Alzheimer Patienten und fanden heraus, dass sich Alzheimer Neurone zu einem embryonalen Zustand zurück entwickeln, auch De-differenzierung genannt. Solch embryonale Neurone verlieren die Fähigkeit miteinander zu kommunizieren, was folglich zum Verlust von Erinnerungen führt. Des Weiteren reagieren embryonale Neurone mit dem programmierten Zelltod auf kleinste Stressoren, und führen zur Verkleinerung des Gehirns.

Unser Ziel ist es, Angriffspunkte in dem Prozess der De-differenzierung zu identifizieren, um die Neurodegeneration aufzuhalten. Wir entdeckten, dass die De-differenzierung zu embryonalen Neuronen vom zellulären Zuckerstoffwechsel angetrieben wird. Pyruvat Kinase M (PKM) ist eines der hauptverantwortlichen Proteine in diesem Prozess. Wir fanden vermehrt die M2 Isoform (PKM2) in den Alzheimer Neuronen, welche

charakteristisch für Stammzellen oder Krebszellen ist, aber nicht in gesunden Neuronen vorkommt. Es stellte sich heraus, dass PKM2 in den Zellkern der Alzheimer iNs wandert, und dort die Genexpression beeinflusst. Dieser Prozess ist auch für die metabolischen und bösartigen Veränderungen in Krebszellen verantwortlich. Obwohl die Verbindung von Alzheimer und Krebs noch wenig erforscht ist, eröffnen sich durch unsere Erkenntnisse neue Möglichkeiten zur Behandlung von Alzheimer. PKM2 Modulatoren, die schon bei Krebspatienten angewendet werden, konnten auch in unserem Modell von Alzheimer die Neurone wieder in einen reifen und funktionalen Zustand zurückbringen. Da jedoch diese Medikamente nicht für den Einsatz im menschlichen Gehirn entwickelt wurden, werden in Zukunft noch weitere Untersuchungen nötig sein, um eine chemische Struktur zu identifizieren, die spezifisch und wirksam PKM2 bei Alzheimer Patienten moduliert. Mit den Erkenntnissen aus diesem Projekt, legen wir einen Grundstein für die Entwicklung von Medikamenten, die das Potential besitzen Alzheimer zu heilen. Darüber hinaus könnte PKM2 in direkt konvertierten iNs von alten Menschen in Frühstadien der Demenz dazu genutzt werden, die Krankheit zu diagnostizieren und damit die Heilungschancen zu verbessern.