



2018 Jahresbericht

Inhalt

Einleitung	4
Aktuelle Forschung	6
Organisation	8
Forschungshighlights	9
Klinische Forschung	20
Facts & Figures	22
Chronik 2018	24
Publikationen & Auszeichnungen	26
Das EB-Haus Team	29
Kontakt & Anfahrt	31

Titelbild: Das **Labyrinth** ist ein uraltes und spirituelles Symbol, das die Bilder des Kreises und der Spirale zu einem mäandernden, aber zielgerichteten Weg zusammenfügt. Es ist eine Metapher für die Lebensreise. Obwohl es kurvenreich und komplex ist, wird es uns immer zu seinem Zentrum führen. Durch das Vertrauen darauf können wir uns auf die einzelnen Schritte unserer Reise konzentrieren und die neuen Perspektiven auf Schritt und Tritt genießen. In seinem Zentrum sind wir eingeladen, innezuhalten und nachzudenken, bevor wir zurückkehren, weiser als beim Betreten.

Copyright © 2019 EB-Haus Austria
Mitarbeiterfotos Copyright © Rudolf Hametner

Für den Inhalt verantwortlich: EB-Haus Austria

Design und Layout: Dr. Josefina Piñón Hofbauer

Der gesamte Inhalt dieses Berichts ist urheberrechtlich geschützt (alle Rechte vorbehalten), sämtliche Eigentumsrechte blieben beim Urheber.

Einleitung

Der Bau und die Eröffnung des EB-Hauses im Jahr 2005 lieferte den Grundstein für die DEBRA-Austria ihre Mission realisieren zu können. Diese umfasst die Verbesserung der Lebensqualität für Betroffene der Hauterkrankung Epidermolysis bullosa (EB), die Bereitstellung einer kompetenten medizinischen Versorgung und die Förderung der Forschung um den Patienten Hoffnung auf Heilung zu geben. Die daraus ersichtlichen Ziele des EB-Hauses lassen sich daher in 3 Wörter zusammenfassen: Helfen - Heilen - Lernen. Diese sind in den vier Säulen des EB-Hauses verankert: der **EB-Ambulanz**, der **EB-Forschungseinheit**, dem **EB-Studienzentrum** und der **EB-Akademie**.

Unsere Mission in der EB-Forschungseinheit lautet: **Entdecken - Entwickeln - Heilen**. Unser Ziel ist es, Therapien zu entwickeln, die auf wissenschaftlichen Erkenntnissen basieren und auf die relevanten pathophysiologischen Prozesse und Moleküle in EB ins Visier nehmen.

Wir haben das Privileg, unsere Forschung in einem so einzigartigen Umfeld durchführen zu können. Die Integration des Forschungslabors in die Universitätsklinik für Dermatologie fördert die Kommunikation zwischen Patient, Arzt und Forscher. So wird sichergestellt, dass unsere Forschungsprojekte sinnvolle Schwerpunkte erhalten die den Bedürfnissen der Patienten angepasst werden können. Die Gründung des EB-Studienzentrums im Jahr 2018 erleichtert die Umsetzung experimenteller Ergebnisse in die klinische Anwendung, wodurch wir Forscher wichtige Erkenntnisse über deren klinische Tauglichkeit erhalten.

Seit 2005 forscht das EB-Haus Austria mit dem Ziel, Therapien für die verschiedenen Formen von EB zu entwickeln. Bis 2014 konzentrierten sich unserer Forschungsprojekte fast ausschließlich auf die Entwicklung der RNA-Trans-splicing-Technologie (sog. SMaRT) zur Korrektur krankheitsverursachender Mutationen auf RNA-Ebene. Aufgrund der vielversprechenden, neuen Entwicklungen am internationalen Sektor der Gentherapien wurden seither weitere Technologien in das Forschungsprogramm aufgenommen, um unseren Patienten in Zukunft die wirksamsten Therapien anbieten zu können. In vielen Fällen hat dies erfordert, dass wir offen sind etwas völlig Neues zu lernen, wie beispielsweise neue Genbearbeitungstechnologien in Form von Designer-Nukleasen, die die krankheitsverursachende Mutation direkt im Erbgut dauerhaft reparieren können. Da diese Technologien ein so großes Heilungspotenzial bergen, war es unsere Pflicht, sie in unser Forschungsportfolio aufzunehmen, um sicherzustellen, dass wir unseren Patienten in Zukunft das bestmögliche Behandlungsspektrum bieten können.

Während die Entwicklung kausaler Therapien ein vorrangiges Ziel bleibt, hat sich die Forschung im EB-Haus seit 2014 erweitert und ist dahingehend gereift zusätzlich die Begleiterscheinungen der Krankheit zu behandeln. Dazu gehören insbesondere die verlangsamte Wundheilung und der lebensbedrohliche Krebs, der sich speziell in der

Unsere Mission

Entdecken - Entwickeln - Heilen. Das ist unsere Mission. Wir wollen auf der Grundlage wissenschaftlicher Erkenntnisse effektive Therapien für Patienten konzipieren. Dies erfordert nicht nur ein besseres Wissen über die neuesten Technologien, sondern auch ein besseres Verständnis der Komplexität dieser verheerenden Krankheit, um relevante Therapieziele zu **entdecken**. Nur dann können wir wirksame Behandlungen **entwickeln**, die eines Tages verschiedene Aspekte dieser Krankheit **heilen** können.

Unsere Vision

Unsere Vision ist die **Präzisionsmedizin** und die **personalisierte Versorgung** unserer Patienten. Für die Kausaltherapie bedeutet dies, die dauerhafte und punktgenaue Korrektur der krankheitsverursachenden Mutation. Für die großen Komplikationen von EB bedeutet dies, gezielte Therapien zur Bekämpfung der relevanten Krankheitsprozesse. Aber mehr noch, streben wir eine Patientenversorgung an, die nicht nur die Reaktion auf bereits bestehende Symptome beinhaltet, sondern auch **prädiktiv** ist und damit die Möglichkeit der **Prävention** bietet.



rezessiv-dystrophen Form der Erkrankung entwickelt. Obwohl die Ursache für EB grundsätzlich bekannt ist, sind noch viele ursächliche Faktoren dieser Komplikationen völlig unbekannt. Nur mit einem klaren Verständnis für die beim Patienten anders ablaufenden biologischen Prozesse können wir effektive Therapien konzipieren. Und um diese Lücken zu schließen, ist die sogenannte Grundlagenforschung unerlässlich und sollte immer ein äußerst wichtiger Teil der Forschung im EB-Haus sein. Daher haben wir uns auch hier bisher unbekanntem Forschungsgebieten wie dem Hautmikrobiom und der epigenetischen Regulierung durch kleine RNA-Moleküle zugewandt, um neue Behandlungskonzepte und molekulare Ziele für wichtige Therapien zu entdecken. Hier ist es unser Ziel, die Lebensqualität der PatientInnen zu steigern, das Selbstmanagement zu erleichtern, sowie EB-assoziierte Schmerzen zu lindern.+

Erste Früchte unserer Arbeit können bereits geerntet werden. Wir haben erfolgreich verschiedene CRISPR/Cas9-Ansätze zur Wiederherstellung der funktionellen Proteinexpression in Zellen etabliert und arbeiten daran, diese Protokolle für zukünftige therapeutische Anwendungen anzupassen. Wir haben nicht nur das ungesunde Mikrobiom in RDEB-Wunden charakterisiert, sondern auch einen Wirkstoff identifiziert und getestet, der dem entgegenwirkt und die Wundheilung verbessert. Wir haben RNA-Moleküle iden-

tifiziert, die bei EB-Krebs eine hohe Expression aufweisen und als neue diagnostische Marker und wertvolle therapeutische Ziele dienen könnten. Wir haben eine neue Art von Immunzellen in der Haut identifiziert, deren Profil für die Wundheilung wichtig ist. Und wir haben ein neues humanisiertes Mausmodell entwickelt, um Immunreaktionen in der Haut zu untersuchen.

Die Vielfalt unseres Forschungsprogramms ist unsere Stärke, denn die Bewältigung einer so komplexen und vielschichtigen Krankheit wie EB erfordert einen multidisziplinären Ansatz und eine intensive Zusammenarbeit. Deshalb haben wir unsere Beziehungen zu Instituten in Europa, Chile, den USA, Australien und Singapur weiter ausgebaut. Wir haben uns aktiv um die Mitgliedschaft in renommierten Forschungsnetzwerken wie dem SFB F70 HIT (Spezielforschungsberich; Mitglied, Dr. Iris Gratz; gefördert) und dem ITN PANACEA (*engl.* Initial Trainings Network; Mitglied, Dr. Julia Reichelt, im Review) bemüht. Dies ermöglicht uns den Zugang zu den klügsten Köpfen in ihren jeweiligen Bereichen, was das übergreifende Denken fördert und dazu beiträgt, Spitzenforschung in der Präzisionsmedizin und personalisierte Behandlungsmöglichkeiten für unsere Patienten umzusetzen.

Das ist unsere Vision. Und wir sind dankbar für die weitere Unterstützung!



Ihr EB-Haus Forschungsteam

© Rudolf Hametner

Aktuelle Forschung

■ **Kausaltherapie** bezieht sich auf Strategien, die die Grundursachen der Krankheit beseitigen. Bei EB handelt es sich um genetische Mutationen, die zu einem Defekt oder Verlust von Strukturkomponenten der Haut führt. Diese können auf der Ebene der DNA (des Erbgutes), der RNA oder des Proteinprodukts korrigiert werden. Das ultimative Ziel ist die stabile und nachhaltige Herstellung des funktionellen Proteins bei Patienten. Daher werden parallel dazu Strategien untersucht um mögliche Abstoßungsreaktion des wiederhergestellten Proteins durch das Immunsystem des Patienten zu reduzieren bzw. zu verhindern.

■ **EB-Krebs** ist eine schwerwiegende Komplikation, die hauptsächlich bei rezessiv dystropher EB auftritt. Unser Ziel ist die Entwicklung effektiver und evidenzbasierter Therapien gegen diesen lebensbedrohlichen Krebs. Dazu brauchen wir Grundlagenforschung, um zu verstehen, warum sich bei Patienten Tumore entwickeln, welche Faktoren zu diesem Prozess beitragen und wie sich die Krebszellen von nicht-entarteten Zellen unterscheiden. Auf diese Weise können wir geeignete Marker für die Früherkennung identifizieren, die auch als Ziel für neue therapeutische Strategien dienen können.

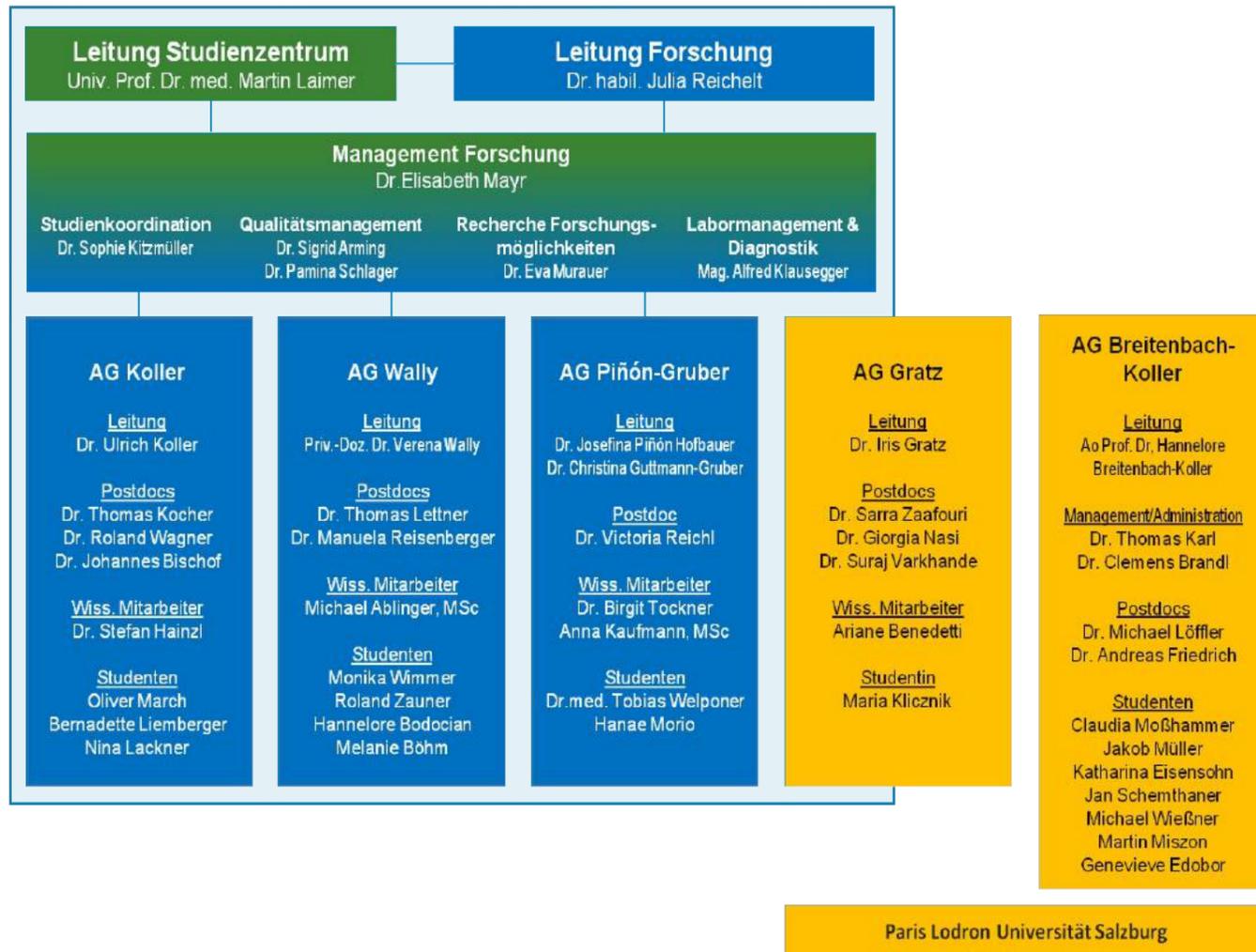
■ Unsere **Wundheilungsforschung** befasst sich mit der Umwidmung von klinisch zugelassenen Medikamenten zur effektiven Behandlung von EB-Wunden. Zwei dieser Substanzen, die in unseren Forschungsprojekten identifiziert wurden, befinden sich derzeit in klinischen Studien. Da sich chronische Wunden im Laufe der Zeit zu Krebs entwickeln, konzentrieren wir uns auch auf die molekulare und zelluläre Charakterisierung von EB-Wunden. Wir wollen klären, warum einige Wunden heilen und andere chronisch werden, um eines Tages diejenigen Wunden zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko haben, chronisch und damit potenziell bösartig zu werden.

	Projekt	Durchführung	Laufzeit	Finanzierung
Kausaltherapien	Genbearbeitungsstrategien für Genodermatosen <ul style="list-style-type: none"> Entwicklung einer auf CRISPR/Cas9 basierenden Gentherapie für die dystrophe Form der EB Entwicklung einer auf CRISPR/Cas9 basierenden Gentherapie für die junktionale Form der EB TALEN-vermittelte Gen-Inaktivierung für EI Verbesserung der SMaRT Therapie durch Antisense Oligonukleotide Eine nicht-virale in vivo RNA-Therapie für die dystrophe Form der EB 	AG Koller AG Koller AG Koller AG Koller AG Koller	2014 – 2020 2017 – 2021 abgeschlossen 2018† 2015 – 2019 2018 - 2021	DEBRA Austria Privatspender British Skin Foundation FWF, PMU-FFF Land Salzburg
	Funktionelle Therapien zur Verbesserung der Hautstabilität bei EB <ul style="list-style-type: none"> Antisense Oligonukleotid vermittelte Korrektur von COL7A1 Kleine Moleküle zur Behandlung von junktionaler EB Proteintherapie nach Maß bei JEB Molekularer Klebstoff für RDEB-Haut 	AG Koller AG Wally AG Breitenbach-Koller AG Wally	2018 -2019 2016 – 2018 2010 – 2020* 2017 -2021*	ProQR DEBRA Südtirol Land Salzburg, ÖNB, DEBRA Austria DEBRA Austria, PMU-FFF
	Modulation der Haut-Immunreaktionen zur Kausaltherapie <ul style="list-style-type: none"> Analyse von Immunreaktionen bei EB Patienten während der Gentherapie, sowie der Immunfunktion von gentherapierter Haut Entwicklung von therapeutischen Ansätzen zur Kontrolle von Immunantworten in der Haut 	AG Gratz AG Gratz	2014 -2022* 2016 - 2022	DEBRA Austria FWF (Doctoral college), FWF (SFB)
EB-Krebs	Pathomechanismen in der Entstehung von Hautkrebs bei RDEB <ul style="list-style-type: none"> miRNAs als therapeutische Ziele bei RDEB-Krebs Die Rolle des Wundmikrobioms bei der Entwicklung von EB-Krebs 	AG Wally AG Pinon-Gruber/Koller	2014 – 2022* 2018 – 2023*	DEBRA Austria DEBRA Austria
	Früherkennung von EB-Hautkrebs <ul style="list-style-type: none"> miRNAs als diagnostische Marker für die Früherkennung von Krebs Visualisierung von miRNAs in Zellkultur und im Gewebe von RDEB Cancer-type SLC01B3 als diagnostischer Marker und therapeutisches Ziel bei EB-Krebs 	AG Wally AG Wally AG Pinon-Gruber	2016 – 2020 2018 – 2019 2015 - 2022	FWF, PMU-FFF DEBRA Australia DEBRA Austria, PMU-FFF
	Neue therapeutische Ansätze gegen EB-Hautkrebs <ul style="list-style-type: none"> Immuntherapie bei Hautkrebs Trans-splicing als therapeutische Strategie bei EB-Krebs Tumormetabolismus als therapeutisches Ziel bei EB-Krebs Präklinische Studien in Mäusen mit humanisierter Haut: Cross-talk von kutanen gdT Zellen und Gewebezellen 	AG Pinon-Gruber AG Pinon-Gruber AG Pinon-Gruber AG Gratz	2016 – 2022* abgeschlossen 2018† 2016 – 2020* 2018 - 2019	DEBRA Austria, PMU-FFF DEBRA Austria, PMU-FFF UK Dermatologie, DEBRA Austria Gamma Delta Therapeutics
Wundheilung	Pathomechanismen in der Chronifizierung von Wunden bei EB <ul style="list-style-type: none"> Molekulare und zelluläre Charakterisierung von RDEB-Wunden Charakterisierung einer neuen Immun-Zellpopulation, welche die Wundheilung unterstützt 	AG Pinon-Gruber AG Gratz	2018 – 2022* 2017 – 2022	DEBRA Austria National Institutes of Health (USA)
	Neue therapeutische Ansätze zur Verbesserung der Wundheilung <ul style="list-style-type: none"> Calcipotriol als Wundheilungsmittel bei RDEB (präklinische Studie) 	AG Pinon-Gruber	abgeschlossen 2018, in klinischen Studien	DEBRA Austra, PMU-FFF
Ressourcen-Entwicklung	Wirkstoffabgabe in die Haut <ul style="list-style-type: none"> Liposomen und Exosomen als Transporter für therapeutische Moleküle in Haut 	AG Wally	2018 - 2019	DEBRA Südtirol
	Entwicklung von Forschungsmodellen <ul style="list-style-type: none"> Entwicklung eines Mausmodells für die dystrophe Form der EB Weiterentwicklung eines humanisierten Mausmodells zum Studium von Immunreaktionen in menschlicher Haut 	AG Koller AG Gratz	2017 – 2021* 2014 – 2022*	DEBRA Austria Universität Salzburg, Schwerpunktprogramm ACBN

* vorbehalten Änderungen
† keine Weiterverfolgung

Organisation

EB Haus Forschung



Gruppenleiter



Priv.-Doz.
Verena Wally



Dr. Ulrich Koller



Dr. Christina
Guttman-Gruber



Dr. Josefina
Piñón Hofbauer



Dr. Iris Gratz

2018 Forschungs-Highlights



Kausaltherapie

Die EB Gentherapie der Zukunft

Die Durchführung einer Gentherapie ist die einzige Möglichkeit die genetische Ursache der Epidermolysis bullosa zu beheben. Speziell die Entdeckung sogenannter Designer-Nukleasen, wie z.B. CRISPR-Cas9, mit denen das Erbgut „editiert“ werden kann, forcierte die Entwicklung personalisierter, gentherapeutischer Behandlungsansätze. Mit der bahnbrechenden Nuklease-basierten Gen-Editing Technologie gelingt es bereits jetzt, DNA Schäden in Keratinozyten der Haut außerhalb des Organismus (ex vivo) zu korrigieren. Sogar eine direkte (in vivo) Anwendung an der Haut in mittelfristiger Zukunft ist denkbar.

Die genetische Ursache der blasenbildenden Hauterkrankung Epidermolysis bullosa kann ausschließlich über eine Gentherapie revertiert werden, wodurch zumindest eine lokale Heilung am Patienten (z.B.: Transplantation korrigierter Haut) bewirkt werden kann. Wenn man sich den Weg vom betroffenen mutierten Gen zum daraus resultierenden nicht funktionsfähigen Protein (z.B.: Kollagen 7) anschaut, so kann man auf verschiedenen Ebenen eine Genkorrektur und somit eine Verbesserung oder Umkehrung des Krankheitsbildes erreichen. Eine einmalige Anwendung mit Langzeitwirkung erreicht man z.B. durch eine Gensatztherapie, bei der eine zusätzliche funktionierende Kopie des betroffenen Gens eingeschleust wird, oder über Designer-Nukleasen (z.B.: CRISPR) mit deren Hilfe das betroffene Gen korrigiert werden kann. Alternativ dazu kann man auch auf RNA Ebene, z.B. über die SMAR-T-Technologie, eine Mutationskorrektur erreichen. Die Korrektur auf RNA Ebene hat den Vorteil, dass dabei das Erbgut nicht verändert wird, bedarf aber dafür einer wiederholenden Applikation.

Die kürzlich (2012) entdeckten CRISPR-Cas9 Nukleasen, die in der Lage sind DNA Abschnitte gezielt anzusteuern und zu schneiden, bilden den Grundstein zur Entwicklung von Technologien, die uns jetzt ermöglichen, Erbschäden punktgenau zu korrigieren. Die Gensatztherapie, die bereits erfolgreich bei der junctionalen Form der EB angewandt wurde, ist nur bedingt geeignet für EB-Formen, die durch Mutationen in großen Genen entstehen, wie z.B.: der RDEB, bei der das Gen für Kollagen 7 betroffen ist. Darüber hinaus kann die Abhängigkeit von viralen Vektoren, die für das Einschleusen von Ersatzgenen in das Genom (Erbgut) der Zielzellen benötigt werden, mit einer genomischen Toxizität einhergehen. Dies kann beim Patienten schlussendlich zu einer möglichen Tumorentwicklung an den transplantierten Hautschichten beitragen.

Die Liste der genetischen Erkrankungen, für die Designer-Nukleasen gezielt als Gentherapie-Werkzeuge hergestellt werden, wächst stetig. Genetische Erkrankungen der Haut sind in mehrfacher Hinsicht besonders interessant für die Anwendung

von Nuklease- (CRISPR oder TALEN) vermittelten Therapien: die Hautzellen sind gut zugänglich und lassen sich im Labor kultivieren, so dass Erbschäden in den Zellen außerhalb des Körpers repariert werden können. Die korrigierten Hautzellen können dann wieder auf die Haut zurück transplantiert werden. Die transplantierte Haut ist danach dauerhaft stabil.

Unsere Vision ist die Entwicklung einer effizienten und sicheren Therapieoption mit Nukleasen. Wir möchten eine einfache, für den jeweiligen Patienten personalisierte Therapie schaffen, die für jegliche genetische Veränderung adaptiert werden kann um möglichst viele Patienten behandeln zu können.

Entwicklung von Designer-Nukleasen für Kollagen 7 und 17

Unser vorrangiges Ziel ist derzeit die Entwicklung von CRISPR-Cas9-vermittelten Genthapien für die dystrophe und die junktionale Form der EB bei denen bestimmte krankheits-assoziierte Erbschäden im vorderen Abschnitt des Kollagen-7-Gens bzw. im hinteren Abschnitt des Kollagen-17-Gens korrigiert werden sollen. Dafür wurden Keratinozyten aus Hautbiopsien von betroffenen Patienten isoliert. Die anschließende Behandlung der Hautzellen mit speziell für diesen Zweck von uns hergestellten Designer-

Nukleasen, die den genetisch veränderten Genbereich ansteuern und die Korrektur einleiten, soll vor allem auf Effizienz und Sicherheit hin untersucht werden. Grundsätzlich verfolgen wir für die Korrektur der beiden Gene (*COL7A1* bzw. *COL17A1*) zwei unterschiedliche Ansätze, die uns, aufgrund der genetischen Voraussetzung (Art und Position der Mutation im Gen), am vielversprechendsten erscheinen. Bei erfolgreicher Anwendung kann der jeweilige Reparaturansatz für die Korrektur anderer vergleichbarer Erbschäden adaptiert werden.

Projektfortschritt 2018

In beiden Projekten konnten wir enorme Fortschritte erzielen. Für die jeweilige Genregion im Kollagen 7 bzw. 17 Gen konnten wir vielversprechende Strategien für die Nuklease-basierte Korrektur der jeweiligen zugrundeliegenden genetischen Veränderung entwickeln. Spezifische CRISPR-Cas9 Nukleasen wurden generiert und über Elektroporation (mit Hilfe unseres Neon-Transfektionssystems) als Protein/RNA Komplexe (auch Ribonukleoproteine oder kurz RNPs genannt) in die Patientenkeratinozyten eingebracht. Die Art der genetischen Veränderung im Kollagen 17 Gen ermöglicht uns die Anwendung eines „einfacheren“ Therapieansatzes, bei dem „nur“ eine Nuklease bzw. ein Nuklease-Paar eingebracht werden muss. Als erstes vielversprechendes Ergebnis konnten wir 40% aller behandelten Keratinozyten korrigieren (siehe Abbildung), wobei die Funktionalität des

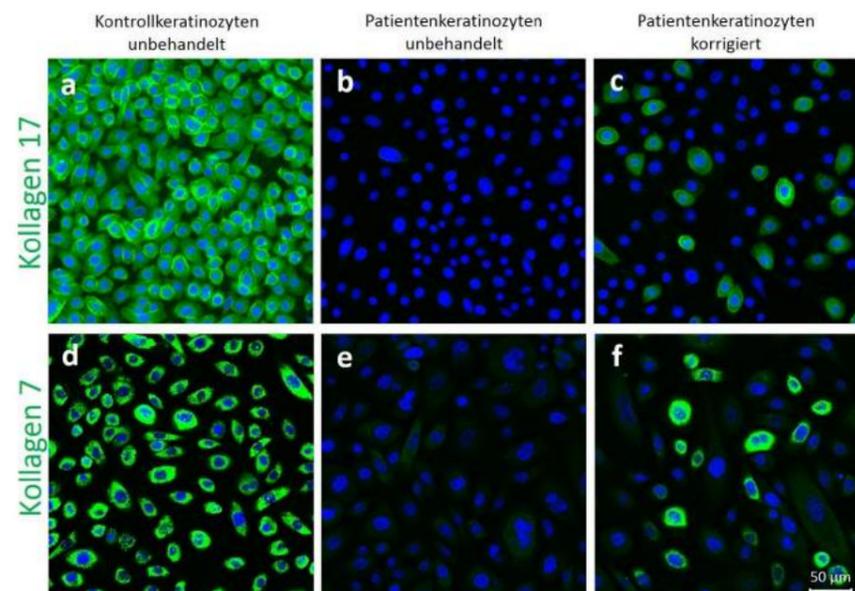


Abbildung: CRISPR-Cas9 Nuklease-vermittelte Korrektur von Kollagen 17 und 7

Hautzellen von gesunden Spendern stellen das Protein Kollagen 17 (a) bzw. 7 (d) her (grün). In Hautzellen von Patienten mit junktionaler bzw. dystropher EB, bei denen eine Mutation im Kollagen 17 (b) bzw. 7 (e) Gen vorliegt, ist das entsprechende daraus entstehende Protein in den Zellen nicht nachweisbar. In der Abbildung sind nur die blau gefärbten Zellkerne zu erkennen. Nach Behandlung der Patientenzellen mit CRISPR-Cas9 ist die Mutation im Kollagen 17 (c) bzw. 7 (f) Gen in einigen Zellen korrigiert. Diese Zellen können nun Kollagen 17 bzw. 7 herstellen (grün).

wiederhergestellten Kollagen 17 Proteins in folgenden molekularbiologischen Experimenten noch überprüft werden muss.

Für die Korrektur der genetischen Veränderung im Kollagen 7 Gen wurde ein komplexerer Ansatz herangezogen, der bei einer erfolgreichen Anwendung für nahezu alle Erbschäden in EB-assoziierten Genen adaptiert werden kann. Hierbei wird die Genkorrektur durch die entsprechende CRISPR-Cas9 Nuklease im Zusammenspiel mit einem zusätzlich in die Zellen eingebrachten DNA Molekül, das als Reparaturmatrize dient, bewerkstelligt. Wir konnten im Laufe des vergangenen Jahres die Reparatureffizienz durch feine Adjustierungen der Reparaturstrategie auf ca. 10%

erhöhen (siehe Abbildung) - ein vielversprechendes und ermutigendes Ergebnis.

Das Jahr 2019 steht im Zeichen der Weiterentwicklung beider Reparaturansätze, die in Abhängigkeit der entsprechenden genetischen Voraussetzungen ihre Vor- und Nachteile haben. Der Fokus liegt dabei auf der Möglichkeit korrigierte Zellen aus dem behandelten Zellverband zu isolieren. Erste Experimente zeigen, dass dies speziell für Kollagen 17 korrigierte Zellen funktionieren könnte. Des Weiteren soll die Effizienz der Genkorrektur weiter erhöht werden bzw. die Sicherheit der Anwendung im Detail analysiert werden.

	<p><i>Wissenschaftliche Leitung:</i> Dr. Ulrich Koller</p> <p><i>Mitarbeiter:</i> Dr. Thomas Kocher Oliver March, BSc Dr. Roland Wagner Dr. Stefan Hainzl Dr. Johannes Bischof Bernadette Liemberger, MSc</p>
	<p><i>Kooperationen:</i> Priv.-Doz. Dr. Verena Wally, <i>EB-Haus Austria, Gruppe für kleine Moleküle & Epigenetik</i> Dr. Josefina Piñón Hofbauer, <i>EB-Haus Austria, Gruppe für Krebs & Wundheilung</i> Dr. Christina Guttman-Gruber, <i>EB-Haus Austria, Gruppe für Krebs & Wundheilung</i> Mag. Alfred Klausegger, <i>EB-Haus Austria, Labor Management & Diagnostik</i></p> <p>Prof. Dr. Toni Cathomen, <i>Universität Freiburg</i></p>
	<p><i>Finanzierung:</i> DEBRA Austria Privater Spender</p>



Wundheilungsforschung

Das Hautmikrobiom im Visier: Verbesserung der Wundheilung und Reduzierung des Krebsrisikos bei RDEB

Tumore werden von einigen Forschern als „Wunden, die nicht heilen“ beschrieben. Bei der rezessiv dystrophen EB scheint diese Vorstellung besonders treffend, da sich chronische Wunden im Laufe der Zeit zu lebensbedrohlichen Tumoren entwickeln. Eine verbesserte Wundheilung in dieser Patientengruppe könnte daher das Krebsrisiko senken, und neue Erkenntnisse deuten darauf hin, dass eine effektive Wundversorgung eine antimikrobielle Komponente beinhalten sollte.

Unsere Haut schützt uns vor unserer Umwelt (z.B. als Barriere gegen Infektionen), stellt aber auch ein eigenes Ökosystem dar, das Milliarden verschiedener Mikroorganismen beherbergt. Dieses so genannte Mikrobiom trägt sowohl zu unserer Gesundheit als auch zu Krankheiten bei. In Zusammenarbeit mit Forschern aus Chile, den USA und Singapur haben wir das Mikrobiom von RDEB-Wunden mit modernsten Sequenzier-Technologien untersucht. Wir konnten beobachten, dass die Diversität des Mikrobioms der RDEB-Haut im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung reduziert ist und damit weniger gesund. Bei RDEB-Wunden ist die reduzierte Vielfalt der Mikroorganismen besonders ausgeprägt und geht mit einem Anstieg infektiöser und krankheitserregender Bakterienarten einher. Es ist bereits erwiesen, dass dieses Phänomen zur verzögerten Wundheilung beiträgt.

In diesem Zusammenhang konnte das Team um Dr. Andrew South aus den USA aufzeigen, dass molekulare „Marker“ bakterieller Infektionen auch in EB-Tumorzellen vorkommen und eine uralte, angeborene Immunabwehr des Körpers Mutationen der DNA (dem Erbgut) in diesen Zellen herbeiführt. Durch die ständige Aktivierung dieses DNA-Schädigungsmechanismus häufen sich Mutationen in Zellen innerhalb der Wunde schneller an als bei anderen Krebsarten. Dies erklärt zum Teil das frühe Auftreten von Tumoren bei RDEB-Patienten.

Diese Ergebnisse zeigen, dass eine effektive Wundversorgung, die eine antimikrobielle Komponente beinhaltet, das Krebsrisiko bei RDEB PatientInnen senken könnte!

Sie unterstützen auch unsere Bemühungen, eine klinisch bereits zugelassene Vitamin-D-Salbe zur Verbesserung der Wundheilung bei dystropher EB (DEB) einzusetzen.

Vitamin D als Wundheilmittel

Das Hormon Vitamin D3 (VD3) wird häufig als Faktor übersehen, der für eine effektive Wundheilung und Gewebereparatur von entscheidender Bedeutung ist. Für die Bildung von VD3 benötigt der Körper Sonnenlicht das direkt in Keratinozyten zum aktiven Wirkstoff verstoffwechselt werden kann. In der Haut agiert VD3 als Förderer der Wundheilung indem es u.a. die Produktion von antimikrobiellen Faktoren induziert, die als Teil des angeborenen Immunsystems die erste Abwehr gegen Krankheitserreger bilden. Im experimentellen Zellkultur-Modell konnten wir zeigen, dass durch die Behandlung mit einer niedrigen Dosis des Vitamin D-Analogs Calcipotriol die antimikrobielle Abwehr, sowie die Wundheilung bei RDEB-Zellen verbessert werden konnte. Die gleiche Behandlung hemmte auch das Wachstum von EB-Tumorzellen, was nicht nur die Sicherheit dieser potentiellen Therapieform für chronische Wunden von RDEB-Patienten untermauert, sondern möglicherweise auch eine protektive Wirkung auf die Entwicklung von Hauttumoren in diesen Patienten hat.

Auf dem Weg zum klinischen Einsatz

Basierend auf diesen Ergebnissen konnte eine erste Anwendungsbeobachtung an einem dominant dystrophen EB Patienten durchgeführt werden. Durch tägli-

ches Auftragen einer niedrig-dosierten Calcipotriol-Salbe auf eine chronisch offene Wunde kam es bereits nach zwei Wochen zum vollständigen Wundverschluss, sowie zur Verminderung von Juckreiz und Schmerz. Bemerkenswert war, dass durch die Behandlung schädliche Bakterien, die in der Wunde wuchsen, beseitigt und die Vielfalt des Hautmikrobioms wieder erhöht werden konnte.

Diese Ergebnisse initiierten die Durchführung einer klinischen Studie an dystrophen EB-Patienten, mit dem Ziel, den Heilungseffekt einer niedrig-dosierten Calcipotriol-Salbe bei lokaler Gabe auf offene Wunden zu untersuchen (Eudranet: 2016-001967-35). Diese Studie wurde nun abgeschlossen und die vorläufigen Analysen der Ergebnisse von sechs Patienten zeigten eine verbesserte Wundheilung nach zwei Wochen mit der Calcipotriol-Behandlung im Vergleich zum Placebo. Noch deutlicher war die Reduzierung des Juckreizes bei den Patienten. Die Auswirkungen auf die Gesundheit des Hautmikrobioms werden derzeit noch untersucht und sollen 2019 abgeschlossen werden. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie können weitere umfangreichere Pharmagesponserte Studien geplant werden. Diese Studien sind eine Voraussetzung für die Zulassung der Salbe als Medikament, wodurch sie für alle DEB-Patienten verfügbar wird.



Wissenschaftliche Leitung:

Dr. Christina Guttman-Gruber
Dr. Josefina Piñón Hofbauer

Dr. Roland Lang, *Universitätsklinik für Dermatologie, Uniklinikum Salzburg*

Mitarbeiter:

Birgit Tockner, *PhD*



Finanzierung:

DEBRA Austria
PMU-FFF (R-11/03/027-GRU))



Kooperationspartner:

Dr. John Common, *A* Star Singapore*
Dr. Andrew South, *Thomas Jefferson University, USA*
Dr. Ignacia Fuentes, *DEBRA Chile*

EB-Ambulanz (*Leitung, Dr. Anja Diem*)
EB-Studienzentrum (*Leitung, Dr. Martin Laimer*)

Mag. Peter Hofbauer, *Landesapotheke Salzburg*



Krebsforschung

Kleine RNAs spielen eine große Rolle bei EB-Krebs

Die Entdeckung kleiner RNAs, sogenannter *micro(mi)RNAs*, stellte einen Durchbruch beim Verständnis zellulärer Prozesse bei der Krebsentstehung dar. Unserem Ziel folgend die Rolle von bestimmten *miRNAs* bei der Entstehung von Tumoren bei RDEB zu verstehen, konnten wir Kandidaten identifizieren, die in RDEB-Tumorzellen auffällig sind und denen eine Rolle bei der Krebsentstehung zugeordnet werden kann. Nach fundierter Bestätigung ihrer Relevanz könnten diese ein effizientes Ziel für eine Tumorphylaxe oder -therapie bei PatientInnen mit EB darstellen.

Die *miRNA* „*miR-10b*“ ist ein kurzes RNA-Fragment, das sich an andere, lange *mRNAs* anheften kann um zu verhindern, dass diese in Proteine übersetzt werden. Dies entspricht zwar der allgemeinen Funktionsweise von *miRNAs*, allerdings bindet und zerstört *miR-10b* bevorzugt solche *mRNAs*, welche die Herstellung von Proteinen auslösen, die einer Tumorentwicklung entgegenwirken. Mit dem Ziel festzustellen, wie weitreichend der Einfluss von *miR-10b* ist - was wichtig ist um abschätzen zu können ob eine Therapieentwicklung basierend auf dieser *miRNA* effektiv und zielführend sein kann - haben wir verschiedene Versuche durchgeführt, die zeigten, dass *miR-10b* Zellen tatsächlich tumorrelevante Eigenschaften verleiht. Zum Beispiel sind Hautzellen, die viel *miR-10b* produzieren, plötzlich nicht mehr auf einen festen Untergrund für ihr Wachstum angewiesen, sondern können sogenannte Spheroide (Zellaggregate) bilden, was eine wichtige Eigenschaft im Zuge der Tumorausbreitung ist und in Zusammenhang mit der Entstehung von Metastasen steht. Basierend auf diesen Ergebnissen sollen nun Strategien entwickelt werden, welche das Potential haben die *miR-10b* Menge in Tumorzellen direkt oder

indirekt zu regulieren. Zusätzlich soll das Potential von *miR-10b* als Marker in einer Flüssigbiopsie evaluiert werden (siehe *Projekt Flüssigbiopsien*).

miRNAs mit Schlüsselfunktionen

Während unser *miR-10b* Projekt im Zusammenhang mit RDEB-Krebs am weitesten fortgeschritten ist, konnten wir bereits weitere interessante *miRNA* Kandidaten identifizieren. Einer dieser Kandidaten ist die „Tumorsuppressor-*miRNA*“ *miR-34a* - eine *miRNA* die *mRNAs* reguliert welche das Tumorstadium fördern. Sie ist in RDEB-Tumorzellen de facto nicht mehr vorhanden. Ähnliches wurde in der letzten Zeit auch bei anderen Tumorarten gezeigt und deutet darauf hin, dass der Verlust von *miR-34a* eine zentrale Rolle bei der Tumorentstehung spielt. Dies führte dazu, dass in den USA bereits erste klinische Studien zur *miR-34a* bei Leberkrebs durchgeführt wurden. Obwohl diese Studie aus verschiedenen Gründen nicht den erhofften Erfolg brachte (z.B. wurde die Therapie erst bei extrem späten Krankheitsstadien begonnen), brachte sie dennoch wichtige Erkenntnisse und mit einer Fortführung dieser Entwicklung ist in

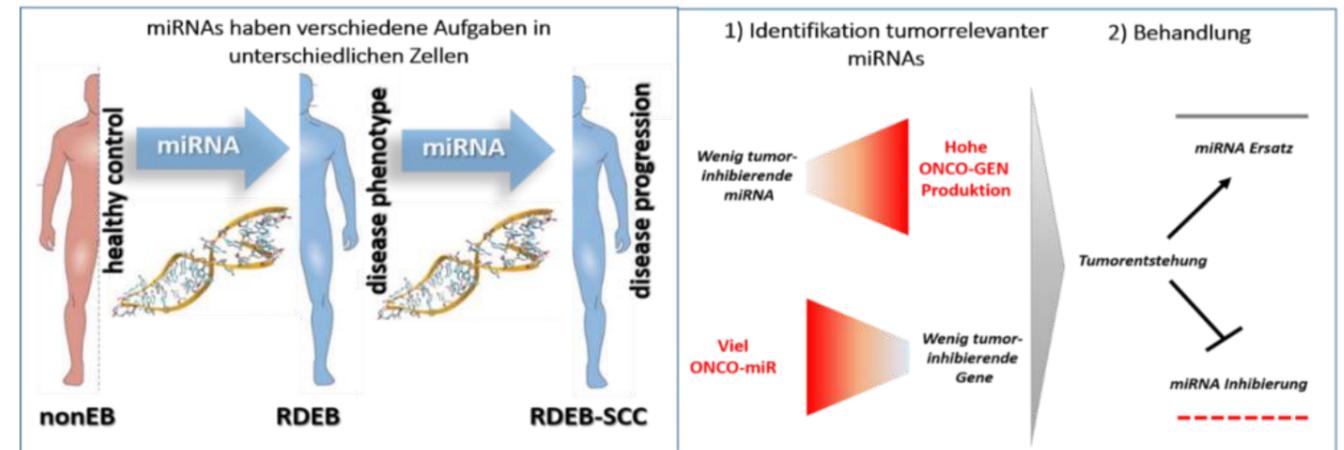


Abbildung: *miRNAs* können verschiedene Aufgaben haben und in unterschiedlichen Mengen vorliegen. Ein Zuviel an onco-*miRs* oder zu wenige tumorverhindernde *miRNAs* sollen durch entsprechende therapeutische Moleküle ausgeglichen werden.

naher Zukunft zu rechnen. Auch für andere *miRNAs* gibt es erste sehr vielversprechende klinische Studien.

miRNAs als Therapieziele

miRNAs können auf verschiedene Art und Weise relevant für klinische Fragestellungen sein. In erster Linie können sie, wie oben erwähnt, direkte Therapieziele darstellen. In der Krebsbehandlung werden hierbei zumeist zwei Strategien verfolgt. Entweder werden fehlende Tumorsuppressor-*miRNAs* durch Nachahmungen ersetzt, oder es werden tumorfördernde „onco-*miRs*“ durch Inhibitoren neutralisiert. Diese Nachahmungen und Inhibitoren können als Arzneimittel formuliert werden und sodann injiziert, eingenommen oder z.B. auf die Haut aufgetragen werden. Die Art und Effizienz einer solchen Behandlung kann allerdings sehr unterschiedlich sein und muss für jede *miRNA* genau untersucht werden, nicht zuletzt um unerwünschte Nebenwir-

kungen und Risiken zu vermeiden

miRNAs in der Diagnostik

Ein weiterer Nutzen der Kenntnis von veränderten *miRNA*-Mengen kann darin bestehen eine Signatur zu definieren, welche in der Diagnostik, der Prävention oder der Überwachung eines Behandlungserfolges herangezogen werden kann. Als Signatur bezeichnet man eine Zusammenstellung von mehreren *miRNAs*, die im Falle einer Tumorerkrankung in erhöhtem Maße vorliegen. Da bei RDEB die Früherkennung aufgrund der schlechten Sichtbarkeit von Tumorgewebe in einer Wunde oftmals sehr schwierig ist, ist die Analyse einer assoziierten Signatur eine Möglichkeit Tumore schon sehr früh zu erkennen bzw. unnötige Biopsien zu vermeiden. Außerdem kann man den Erfolg einer Therapie auch über die Detektion bzw. Nicht-Detektion der Signatur im Blut (siehe hierzu auch *Projekt Flüssigbiopsie*) verfolgt werden.

 <p>Wissenschaftliche Leitung: Priv.-Doz. Dr. Verena Wally</p> <p>Mitarbeiter: Michael Ablinger, MSc Hannelore Bodocian, BSc Monika Wimmer, MSc Roland Zauner, MSc</p>	<p>Kooperationspartner:</p> <p>Dr. Josefina Piñón Hofbauer, EB-Haus Austria, AG Piñón-Gruber Dr. Christina Guttman-Gruber, EB-Haus Austria, AG Piñón-Gruber Dr. Ulrich Koller, EB-Haus Austria, AG Koller</p> <p>Univ.Prof. Christian Huber, Paris-Lodron-Universität Salzburg Dr. Johannes Pröll, Österr. Rotes Kreuz, Transfusionservice Prof. Albert Mellick, Ingham Inst. for Applied Med. Res., Australien Prof. Dirk Strunk, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg</p>
	<p>Finanzierung:</p> <p>FWF (P29343-B30) PMU-FFF (A-16/02/025-WAL) DEBRA Austria DEBRA Australia</p>

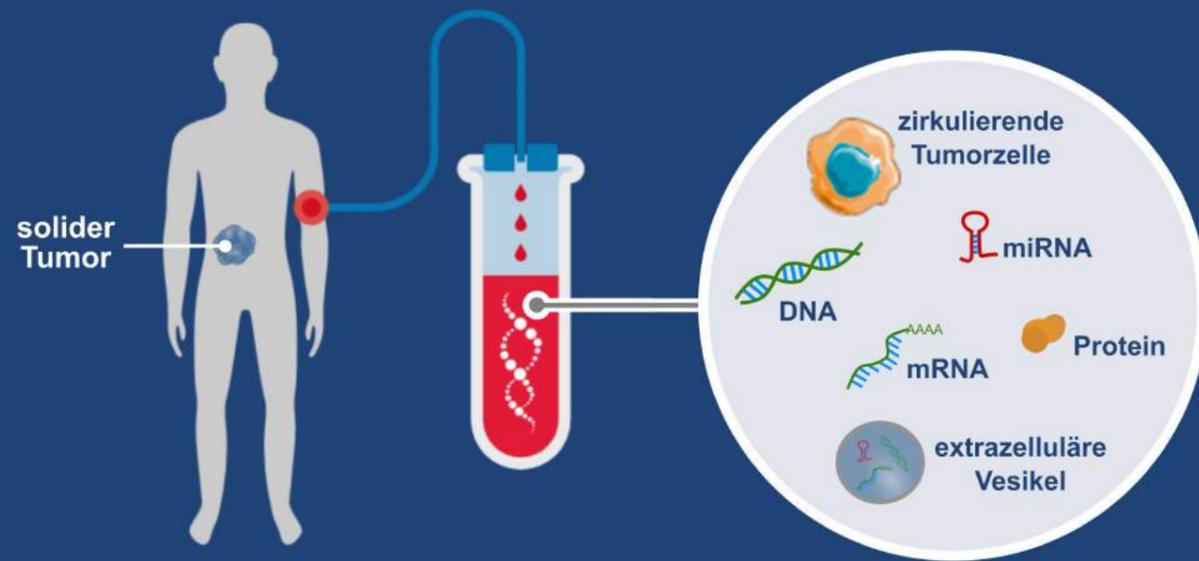


Bild: adaptiert von www.inivata.com

Krebsforschung

Auf dem Weg zu einem Flüssigbiopsie-Test bei EB-Krebs

Die Früherkennung von Krebs auf der Basis eines Bluttests ist eines der ehrgeizigsten Ziele der modernen medizinischen Forschung. Seit Jahrzehnten ist bekannt, dass Bestandteile von Tumorzellen im Blutkreislauf eines Krebspatienten vorhanden sind. Mit der heutigen Technologie wird es zunehmend möglich, diese tumorspezifischen Bestandteile im Blut zu erkennen und diese als Grundlage für eine sogenannte Flüssigbiopsie zu nutzen.

Der Begriff **Flüssigbiopsie** (engl. Liquid Biopsy) bezieht sich auf die Probenahme und Analyse von biologischen Proben, die flüssig statt fest sind. In den meisten Fällen bedeutet das Blut. Die Idee dahinter ist, dass eine Blutprobe eines Tages nicht nur zur Diagnose von Krebs verwendet werden könnte, sondern auch zur frühzeitigen Erkennung, bevor Symptome überhaupt auftreten und eine schnelle Therapie am erfolgreichsten ist. Ein solcher Krebsbluttest bietet den Vorteil einer minimal-invasiven Routinemethode, die leichter durchzuführen ist als eine konventionelle Gewebsbiopsie. Dieser Umstand macht diese Methode gerade für Erkrankungen, die eine regelmäßige Überprüfungen erfordern so erstrebenswert, wie z.B. die Krebsvorsorge bei RDEB-Risikopatienten.

RDEB ist eine schwere erbliche Hautkrankheit, die mit extrem fragiler Haut einhergeht, und zur Entstehung offener chronischer Wunden führt. Schlimmer noch, solche Wunden entwickeln sich bereits im frühen Erwachsenenalter zu aggressiven, lebensbedrohlichen Tumoren, so dass eine regelmäßige Kontrolle erforderlich ist. Entstehende Tumore sind jedoch nur sehr schwer von schlecht abheilendem Wund- und Granulationsgewebe zu unterscheiden.

Daher müssen die Patienten sich regelmäßig in Spezialkliniken vorstellen, um von erfahrenen Ärzten genau untersucht zu werden. Letztendlich bedarf es derzeit einer invasiven Biopsie des suspekten Gewebes, um eine exakte Diagnose stellen zu können. Für die meisten Patienten und ihre Familien ist dieser Prozess zeitaufwendig, anstrengend, schmerzhaft und unpraktisch.

Unsere Vision ist die Entwicklung einer innovativen Nachweismethode auf der Basis einer minimal-invasiven Probenentnahme, die die Routineuntersuchungen von Risikopatienten erleichtert und die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass Tumore frühzeitig erkannt werden!

Molekular Marker für RDEB-Krebs

Ein Krebsbluttest basiert auf dem Nachweis von tumorspezifischen Biomarkern. Biomarker sind Moleküle, die als Indikatoren für einen bestimmten biologischen Zustand dienen können. So signalisieren beispielsweise hohe Blutcholesterinwerte ein Risiko

für Herzerkrankungen und hohe Blutzuckerwerte ein Hinweis auf Diabetes.

Tumorzellen unterscheiden sich von normalen Zellen. Sie tragen Mutationen in ihrer DNA (dem Erbgut) und produzieren unterschiedliche Moleküle, die es ihnen ermöglichen, sich anders zu verhalten als normale Zellen. Unser Körper reagiert auch in besonderer Weise auf die Anwesenheit dieser tumorspezifischen Biomarker, was wiederum im Blut nachweisbar ist. Diese Unterschiede auf molekularer Ebene können genutzt werden, um einen "Krebszustand" von einem ansonsten "Normalzustand" zu unterscheiden. Während einige dieser Moleküle jedoch nur mit einem pathologischen (krankhaften) Zustand assoziiert sind, werden andere unter bestimmten Situationen auch von normalen Zellen hergestellt. Daher ist eine strenge Validierung der Tumor-Biomarker sowie ein klares Verständnis ihrer pathophysiologischen Funktion entscheidend für die Entwicklung eines robusten Diagnostiktests und die Vermeidung falsch-positiver Ergebnisse.

Ct-1B3 als potentielle Tumor-Marker

Im EB-Haus wurden zwei Kandidaten-Markergene identifiziert, die in RDEB-Tumorzellen stark exprimiert werden, nicht aber in normalen RDEB Hautzellen. Einer davon ist microRNA-10b, eine kleine RNA, die bei der Tumorausbreitung eine Rolle spielen könnte (siehe Bericht: *Kleine RNAs spielen eine große Rolle bei EB-Krebs*). Die andere ist eine Variante eines normalen RNA-Moleküls (SLCO1B3), das hauptsächlich in der Leber exprimiert wird. Wie diese krebsartige Variante, die wir **Ct-1B3** nennen (Ct = engl.

cancer type), in Tumorzellen induziert wird und welche Rolle sie dort spielt, ist noch nicht bekannt. Deshalb, konzentrieren wir uns darauf herauszufinden, wann genau diese Marker bei RDEB-Patienten im Verlauf der Erkrankung erstmals auftreten, ob diese bereits in einem prä-malignen- (d.h. in einer chronischen Wunde) oder in einem frühen bzw. späten Stadium der Krebserkrankung auftreten. Dazu mussten wir eine neue Methode namens In-situ-Hybridisierung etablieren, die es uns ermöglicht, die genaue Lokalisation eines bestimmten Marker-RNA im Gewebeschnitt zu bestimmen. Möglich wurde dies durch ein Forschungsstipendium von DEBRA-Australien, das einen zweimonatigen Forschungsaufenthalt von Roland Zauner (aus der Arbeitsgruppe Kleine Moleküle & Epigenetik) im Labor von Prof. Albert Mellick in Australien, finanzierte.

Wir versuchen auch, die Rolle dieser Biomarker in der RDEB-Tumorbiologie zu verstehen, um ihr Potenzial als diagnostische Marker und therapeutische Ansatzpunkte besser einschätzen zu können. Dies geschieht entweder durch Einbringen des Markers in nicht-malignen Hautzellen oder umgekehrt sein Ausschalten in Tumorzellen mittels CRISPR-Technologie. In beiden Fällen wird der Einfluss dieser Manipulationen auf der Ebene des Proteoms (der Gesamtheit aller Proteine in einer Zelle unter exakt definierten Bedingungen) und auf der funktionellen Ebene durch Untersuchung von Veränderungen im Verhalten der Zellen analysiert. Zusätzlich arbeiten wir an einer neuen innovativen Nachweismethode auf Basis der CRISPR-Technologie, um die Marker-RNA auch in Flüssigbiopsien nachzuweisen.



Wissenschaftliche Leitung:
Priv.-Doz. Dr. Verena Wally
Dr. Josefina Piñón Hofbauer
Dr. Christina Guttmann-Gruber

Mitarbeiter:
Dr. Victoria Reichl
Hannelore Bodocian
Anna Kaufmann
Hanae Morio
Monika Wimmer
Roland Zauner



Kooperationspartner:
Dr. Ulrich Koller, EB-Haus Austria, AG Koller
Dr. Hannelore Breitenbach-Koller, Paris-Lodron-Universität Salzburg

EB-Ambulanz (Leitung, Dr. Anja Diem)
EB-Studienzentrum (Leitung, Dr. Martin Laimer)

Dr. Tomomi Furihata, Chiba University, Japan
Prof. Albert Mellick, Ingham Inst. for Applied Med. Res., Australien
Prof. Dirk Strunk, Paracelsus Medical University Salzburg



Finanzierung:
DEBRA Austria
DEBRA Australia
PMU-FFF (E-14/19/098GRU)



Bild: Aus dem Video "Immunology in the skin", Nature Video Channel, www.youtube.com

Übergreifendes Thema

Das Immunsystem, hautnah und persönlich

Unsere Haut schützt uns vor der Außenwelt nicht nur als physikalische Barriere. Sie ist auch ein aktives Immunorgan, das Millionen von spezialisierten Zellen beherbergt, die damit beauftragt sind, "fremde" Eindringlinge oder veränderte Hautzellen zu erkennen und zu zerstören. Dazu gehören gefährliche Mikroben, die versuchen, offene Wunden zu besiedeln, aber auch bösartig gewordene Zellen oder neu eingeführte Proteine (oder Teile davon), die noch nie zuvor im Patienten vorhanden waren. Tatsächlich wird jeder Aspekt der EB-Pathophysiologie durch das Hautimmunsystem beeinflusst. Deshalb ist es entscheidend, seine Geheimnisse zu enträtseln.

Die Haut wird zu jeder Zeit von einem ausgedehnten Netzwerk spezialisierter Zellen patrouilliert, die ständig ihre Umgebung abtasten, um den Körper vor Eindringlingen oder unerwünschten Veränderungen zu schützen. Unter diesen Zellen finden wir etwa 20 Milliarden T-Zellen in der Haut, was etwa doppelt so viele sind wie im Blut. Es gibt viele verschiedene Arten von T-Zellen, die jeweils unterschiedliche Funktionen haben. So werden beispielsweise einige Zellen aktiviert, um abnormale oder virus-infizierte Zellen zu zerstören (sogenannte Killerzellen), während andere versuchen, diese Art von Gewebeschäden zu begrenzen (sogenannte regulatorische T-Zellen). Die Balance zwischen diesen Zelltypen ist wesentlich für die korrekte Funktion der Haut und ist sie gestört, kann ein pathologischer Zustand, wie z.B. eine chronische Wunde oder Krebs, die Folge sein.

Eine neue T-Zell-Subgruppe, die die Wundheilung unterstützt

Wir haben in den letzten Jahren die verschiedenen Arten von Immunzellen in der menschlichen Haut genauer analysiert und in Kooperation mit Daniel J. Campbell (Benaroya Research Institute, Seattle, USA) eine spezielle T-Zell-Art gefunden. Diese sogenannten **CD103+ T-Zellen** spielen nicht nur bei der Abwehr

von eindringenden Mikroben eine Rolle, sondern unterstützen vermutlich auch die Wundheilung der Haut direkt. Sie produzieren eine einzigartige Kombination von Molekülen, die verschiedene Aspekte der Wundheilung positiv beeinflussen können. Wir haben begonnen, die Wundheilungs-Funktion der CD103+ T-Zellen in der Haut zu testen. Parallel dazu untersuchen wir, ob diese Zellen in der EB-Haut fehlen oder reduziert sind, was zum Teil die verzögerte Wundheilung bei Patienten erklären könnte. Wenn dies der Fall ist, dann könnte die Förderung dieser Zellen eine neue Strategie zur Verbesserung der Wundheilung bei EB sein.

Regulatorische T-Zellen, Meister der Toleranz

Das Immunsystem hat die Fähigkeit "selbst" und "fremd" zu unterscheiden, um effizient das Fremde anzugreifen. Bei rezessiven Formen von EB zielen zukünftige Therapien auf eine stabile und nachhaltige Wiederherstellung des betroffenen Proteins ab, das beim Patienten fehlt. Dieses neue Protein wird vom Immunsystem als "fremd" erkannt und möglicherweise auch angegriffen. Derzeit werden daher nur EB-Patienten in derartige Studien einbezogen, bei denen die Produktion einer kleinen Menge des ent-

sprechenden Proteins nachweisbar ist. Denn dann ist die Wahrscheinlichkeit höher, dass das Immunsystem die voll funktionsfähige Variante als "selbst" einstuft, und die Chance auf ihre Abstoßung geringer. Dennoch überwachen wir Patienten, die sich im EB-Haus einer Ex-vivo-Gentherapie unterziehen, auf Anzeichen einer unerwünschten Immunreaktion, die das Ergebnis der Therapie beeinflussen könnten.

Zusätzlich, versuchen wir zu verstehen, wie man bei Patienten, die das entsprechende Protein gar nicht bilden eine dauerhafte Toleranz für dieses Protein erzeugen kann. Bei erfolgreicher Toleranzentwicklung könnte in Zukunft allen Patienten eine Protein- oder Gentherapie angeboten werden.

Um dieses Ziel zu erreichen, wollen wir **regulatorische T-Zellen (Tregs)** nutzen. Diese Art von T-Zellen ist darauf spezialisiert, unerwünschte Immunreaktionen gegen ungefährliche Substanzen zu bremsen. Tatsächlich konnten wir durch die Modulation der Treg-Zellen eine signifikante Reduktion der Transplantatabstoßung in einem präklinischen Mausmodell erreichen. Zuerst haben wir vor der Transplantation durch die Anwendung definierter Reize spezifische Tregs erzeugt und diese mit einer Kurzzeitbehandlung mit einem klinisch zugelassenen immunsuppressiven Medikament unterstützt. Wir suchen weiterhin nach Möglichkeiten, um Tregs effizienter und ihre Funktion dauerhafter zu machen.

Um die Umsetzung (Translation) unserer Ergebnisse in die klinische Anwendung zu erleichtern, haben wir ein neuartiges Mausmodell etabliert, das die Analyse und Manipulation von Immunzellen in menschlicher Haut erlaubt. In diesem Modell können wir aus isolierten Hautzellen (Keratinocyten und Fibroblasten)

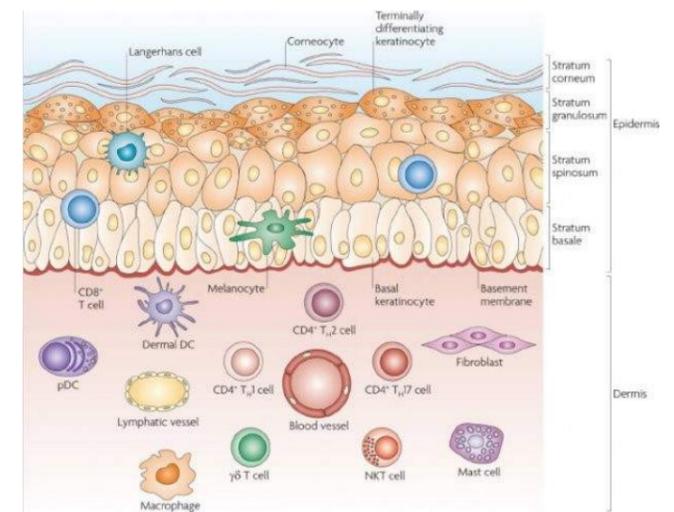


Abbildung: Verschiedene Arten von Haut-Immunzellen. (Nestle et al. 2009. Nature Reviews Immunology (9) 679–691.)

voll funktionsfähige menschliche Haut von einzelnen Spendern züchten. Zusätzlich isolieren wir auch Immunzellen aus dem Blut desselben Spenders und übertragen diese in die Maus. Mit diesem Modell können wir nun verschiedene Aspekte der Hautimmunität untersuchen, wie zum Beispiel Wundheilung. Darüber hinaus bietet dieses **humanisierte Mausmodell** eine klinisch relevante Plattform für die Prüfung verschiedener therapeutischer Ansätze (z.B. die Wirkung zugelassener entzündungshemmende Medikamente). Zusätzlich können wir spezielle Killerzellen oder spezialisierte Immunzellen, wie die oben beschriebenen Treg, in der Haut untersuchen. Dieses Mausmodell wird auch als Grundlage für die Entwicklung eines neuartigen humanem EB-Tumormodells dienen, das in der EB-Forschung noch weitgehend fehlt.

 Wissenschaftliche Leitung: Dr. Iris Gratz Mitarbeiter: Ariane Benedetti Dr. Sarra Zaafour Maria Klicznik, MSc Dr. Giorgia Nasi Dr. Suraj Varkhane	 Kooperationspartner: Dr. Daniel J Campbell, Benaroya Research Institute, Seattle, USA Dr. Christina Guttman-Gruber, EB-Haus Austria, AG Piñón-Gruber Dr. Josefina Piñón Hofbauer, EB-Haus Austria, AG Piñón-Gruber Priv.-Doz. Dr. Verena Wally, EB-Haus Austria, AG Wally EB-Ambulanz (Leitung, Dr. Anja Diem) Dr. Roland Reitsamer, Universitätsklinik für Frauenheilkunde & Geburtshilfe Dr. Andreas Sir, Universitätsklinik für Frauenheilkunde & Geburtshilfe
 Finanzierung: FWF (Doctoral College ICA W1213, SFB F70HIT) NIH (RO1A112726) Universität Salzburg Schwerpunktprogramm ACBN DEBRA Austria	

Klinische-Forschung

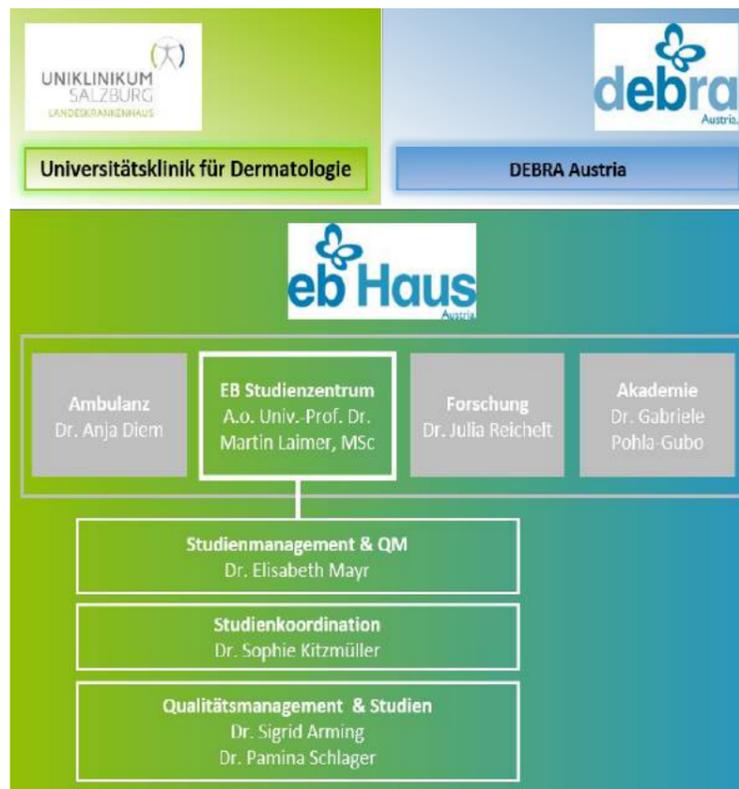


Foto: Das Team des EB Studienzentrums
Vorne, von links nach rechts: Dr. Pamina Schlager, A.o.Univ.-Prof. Dr. Martin Laimer, MSc, Dr. Sigrid Arming, Hinten, von links nach rechts: Dr. Elisabeth Mayr, Dr. Christine Proding, Dr. Sophie Kitzmüller.

Im Jahr 2018 wurde das **EB-Studienzentrum** als vierte Säule des EB-Hauses definiert, um die Umsetzung von Grundlagenforschungsergebnissen in die klinische Anwendung zu fördern und den den damit verbundenen, ständig steigenden bürokratischen und administrativen Aufwand sowie den Anforderungen der Qualitätssicherung besser gerecht zu werden.

Unter der Leitung von Prof. Dr. Martin Laimer arbeiten mit Dr. Christine Proding, Dr. Elisabeth Mayr, Dr. Sophie Kitzmüller, Dr. Pamina Schlager und Dr. Sigrid Arming eine Studienärztin und 4 promovierte Molekularbiologinnen mit Zusatzausbildungen für Studienmanagement, Datenschutz und Qualitätsmanagement in enger Zusammenarbeit mit dem EB-Ambulanzteam an der erfolgreichen Umsetzung der Forschungsergebnisse aus dem Labor in den klinischen Alltag der PatientInnen.

Organisation des EB-Studienzentrums



Was ist eine klinische Studie?

Sorgfältig durchgeführte klinische Studien bieten die Möglichkeit, Patienten die bestmöglichen Behandlungen auf dem neuesten Stand der Technik zukommen zu lassen und Antworten auf wichtige Fragen zu finden:

- Ist ein Medikament/eine Behandlung wirksam?
- Wirkt es besser als andere Medikamente/Behandlungen?
- Gibt es Nebenwirkungen?
- Welche Dosis ist am geeignetsten um die bestmögliche Wirkung zu erzielen?

Jede Studie wird nach einem umfangreichen Studienprotokoll durchgeführt. Dieses gibt den Rahmen der Studie vor und bestimmt unter anderem die Dauer der Studie, Anzahl und Umfang der notwendigen diagnostischen und therapeutischen Eingriffe bzw. Untersuchungen, Kriterien, die für und gegen eine Teilnahme des Patienten sprechen, die Art der Verabreichung des Medikaments beziehungsweise den Ablauf der Behandlung sowie welche Daten gesammelt und wie diese ausgewertet werden.

Jede Studie muss vor Beginn den zuständigen regulatorischen Behörden (Ethikkommission, Bundesämter) vorgelegt und durch diese genehmigt werden.

Im Jahr 2018 standen im EB-Haus insgesamt sechs Studien für Patienten zur Teilnahme offen, von denen einige auf vielversprechenden Ergebnisse aus der eigenen, hausinternen Forschung beruhen und teilweise in diesem Jahr auch abgeschlossen werden konnten. Daneben wurden in Zusammenarbeit mit Firmen und anderen Institutionen fremdentwickelte innovative Wirkstoffe einer kontrollierten Prüfung unterzogen. Alle Studien die im Jahr 2018 im Studienzentrum durchgeführt wurden sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

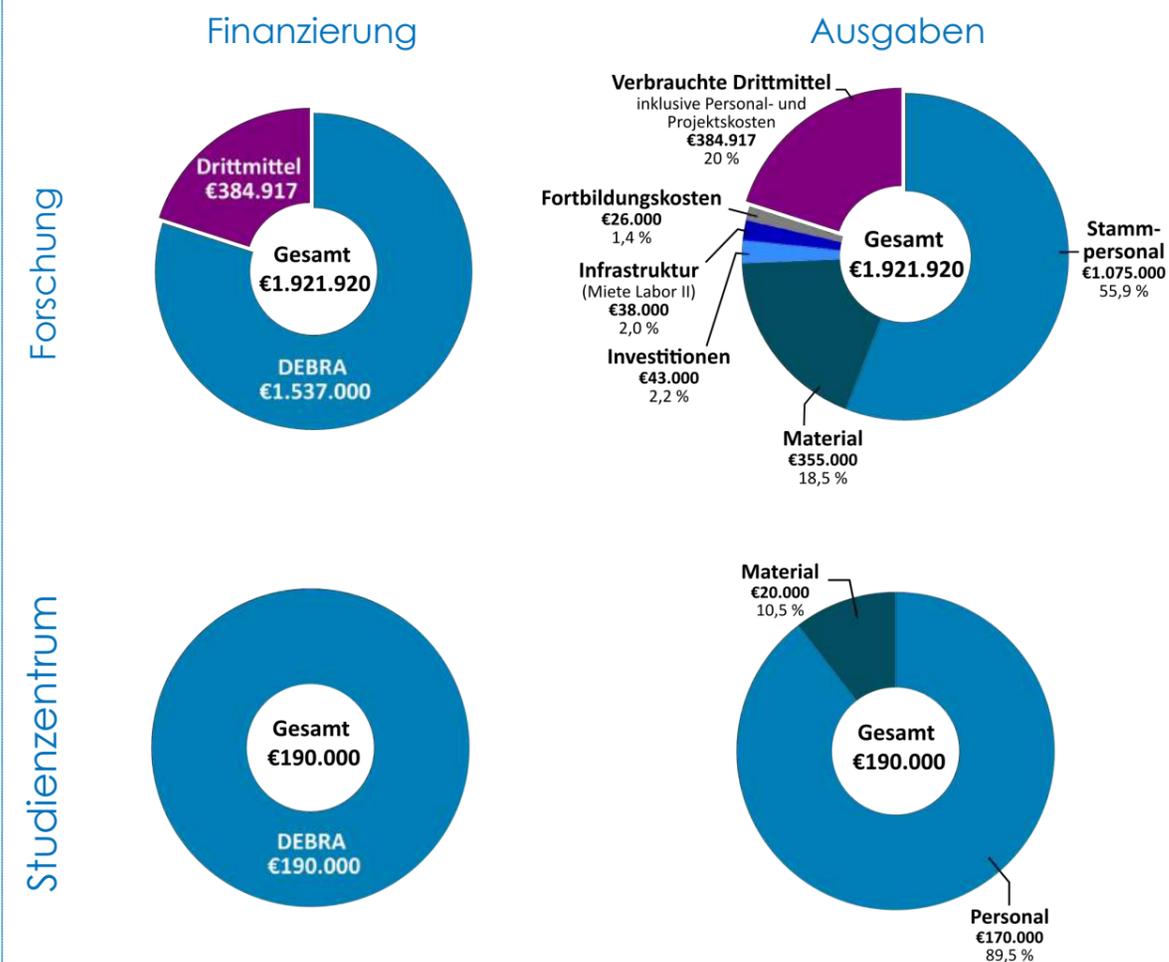
Laufende klinische Studien im Jahr 2018 im EB Studienzentrum

Studiename	Substanz	Einschlussalter	EB-Form	Sponsor	Ziel	Status
Hologene 7	Hauttransplantate aus genetisch korrigierten Zellen	6 - 55 Jahre	DEB	Holostem Terapia Avanzate	dauerhafter Verschluss chronischer Wunden	offen
Hologene 17	Hauttransplantate aus genetisch korrigierten Zellen	6 - 55 Jahre	JEB	Holostem Terapia Avanzate	dauerhafter Verschluss chronischer Wunden	offen
Oleogel-S10	Salbe mit Birkenrindenextrakt	ab 4 Jahren	DEB, JEB, Kindler	Amryt Pharma	Förderung der Wundheilung	offen
Diacerein-301	Salbe mit Diacerein	ab 4 Jahren	EBS	Castle Creek Pharma	Förderung der Wundheilung	geschlossen
Diacerein-302	Salbe mit Diacerein	ab 4 Jahren	EBS	Castle Creek Pharma	Förderung der Wundheilung	nicht rekrutierend
Vitamin D	Salbe mit Calcipotriol	ab 6 Jahren	DEB	DEBRA Austria	Förderung der Wundheilung	geschlossen*

*finale Datenauswertung bis 2019

Facts & Figures

Budget & Drittmittel



Neue Mitarbeiter



Dr. Johannes Bischof
 Postdoc
 AG Koller
 Projekt: AON-induziertes Exon-Skipping
 08/2018 - 07/2019



Hanae Morio, BSc
 PhD Studentin (Gastforscherin aus Japan)
 AG Piñón-Gruber
 Projekt: Ct-1B3 als Tumormarker bei EB-Krebs
 10/2018 - 10/2019



Hannelore Bodocian, BSc
 Masterstudentin
 AG Wally
 Projekt: Visualisierung von miRNAs in Zellkultur und im Gewebe von RDEB
 10/2018 - 10/2019

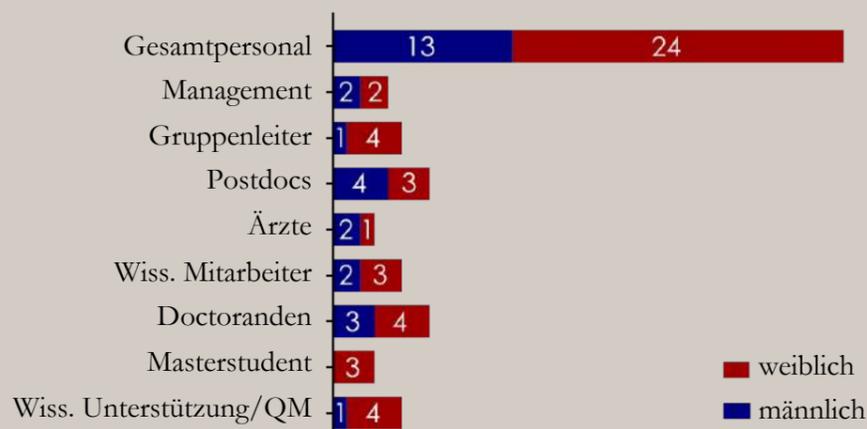


Melanie Böhm, BSc
 Masterstudentin
 AG Wally
 Projekt: Die Rolle von tumor suppressor miRNA-34a in RDEB
 01/2018 - 09/2018



Niklas Jeschko
 Zivildienstler
 Labormanagement & Diagnostik

Mitarbeiter



Publikationen



Chronik 2018



Am 28. Februar 2018 öffnete das EB-Haus seine Pforten für die Öffentlichkeit und begrüßte mehr als 200 Besucher an unserem **Tag der offenen Tür**. Unter dem Titel „Forschung zum Begreifen“ zeigte das Forschungsteam verschiedene Exponate, die die umfangreichen Forschungsprojekte im EB House Austria für Laien „greifbar“ darstellen. Die Besucher konnten sich über die Krankheit, aktuelle Therapiemöglichkeiten und die Herausforderungen der Wundversorgung und des besonders aggressiven Hautkrebs bei Patienten informieren.



EB House Forscher nahmen an der Konferenz für **International Investigative Dermatology 2018** teil, die vom 16. bis 19. Mai 2018 in Orlando, Florida (USA) stattfand und stellten ihre Ergebnisse vor. Zusätzlich fand unmittelbar davor zu Ehren von Prof. Jouni Uitto, einem der Pioniere der EB Forschung, an der Jefferson Universität in Philadelphia ein Satellitentreffen zum Thema EB statt. EB-Haus Forscher nutzten die Gelegenheit, die Zusammenarbeit mit anderen internationalen EB-Forschern zu stärken und die nächsten Phasen ihrer gemeinsamen Projekte zu planen.



Im Mai 2018 absolvierte **Frau Dr. Verena Wally**, Leiterin der Forschungsgruppe für Kleine Moleküle & Epigenetik, den Habilitationsprozess, um ihre **Privatdozentinqualifikation** zu erlangen! Dr. Wally ist seit der Eröffnung des Labors im Jahr 2006 Teil des EB-Haus Forschungsteams. Ihre Forschungsschwerpunkte reichen von Therapiemöglichkeiten für EB simplex bis hin zur Rolle von microRNAs bei der Entwicklung und Progression von EB-Hautkrebs. Herzlichen Glückwunsch Verena!



EB-Haus-Forscher **Roland Zauner**, von der Gruppe für Kleine Moleküle & Epigenetik, reiste nach Australien, um die Technik der RNA-In-situ-Hybridisierung im Labor von Prof. Albert Mellick am Ingham Institute of Applied Medical Research zu erlernen. Roland hat diese Technik nun im EB-Haus etabliert, wo sie eingesetzt wird, um geeignete Tumormarker für den möglichen diagnostischen Einsatz zu validieren. Wir danken DEBRA Australia für die Finanzierung dieses Projekts!



Das jährliche **Paracelsus Science Get Together** bietet Forschern der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität eine Plattform zum Ideenaustausch, zur Präsentation aktueller Forschungsergebnisse und zum Aufbau neuer Kooperationen. Auszeichnungen für Forschungsexzellenz wurden vergeben, und in diesem Jahr erhielten die EB-Haus-Forscher Auszeichnungen in Platin, Gold, Silber und Bronze. Die Universitätsklinik für Dermatologie wurde zum „Aufsteiger des Jahres“ unter den Universitätskliniken an denen konservative Fächer gelehrt werden gewählt.

Die Europäische Gesellschaft für Dermatologische Forschung (ESDR) veranstaltet jährlich einen Workshop für **zukünftige Führungskräfte in der Dermatologie**. Hier werden in einem dreitägigen Seminar junge hervorragende Wissenschaftler mit hochrangigen renommierten Wissenschaftlern aus ganz Europa zusammengebracht, um über ihre Forschung zu diskutieren und neue Kontakte für zukünftige Forschungsvorhaben zu knüpfen. 2018 wurde **Frau Dr. Christina Guttmann-Gruber** von der Kommission des ESDR ausgewählt an diesem Workshop in Budapest teilzunehmen.



Der jährliche **Labor-Retreat** der Forschungseinheit EB-Haus fand wieder im Hotel zur Post in St. Gilgen am schönen Wolfgangsee statt. Das Thema des diesjährigen Retreats war die Forschungsstrategie mit besonderem Fokus auf Strategien zur Umsetzung experimenteller Ergebnisse in die klinische Anwendung. Auf dem diesjährigen Programm standen außerdem ein spezielles Kickboxing-Training und die Premiere der EB-Haus Teambuilding Challenge! *Work hard, play hard!*



Maria Klicznik hat für die Präsentation ihrer Doktorarbeit den **Greentech Award** für den **Best Junior Scientist 2018** erhalten. Dieser Preis von 15.000 Euro wird an einen von 9 nominierten und eingeladenen Wissenschaftlern in Dermatologie und Kosmetik für die besten vorgestellten wissenschaftlichen Daten und die beste Präsentation vergeben.



Nach den Ergebnissen des letzten Jahres wurden 2018 erneut zwei EB-Haus-Forscher von der Österreichischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (ÖGDV) für ihre wissenschaftlichen Leistungen ausgezeichnet. **Frau Dr. Christina Guttmann-Gruber** und **Frau Dr. Josefina Piñón Hofbauer** Co-Leiterinnen der Forschungsgruppe Krebs & Wundheilung, erhielten den **Wissenschaftspreis der ÖGDV** bzw. den **Non-Melanoma Skin Cancer Forschungspreis**. Herzlichen Glückwunsch an beide Forscherinnen!



Unser 4-tägiger **Advent-Punschstand** am Alten Markt zugunsten der Schmetterlingskinder jährt sich heuer zum zehnten Mal. Auch dank des guten Wetters waren wir in diesem Jahr wieder gut besucht. Passend zum 10-Jahres Jubiläum konnten wir einen neuen Rekord einfahren und die stolze Summe von 4740,-Euro an DEBRA überweisen. Danke an die Firma Porsche für ihre finanzielle Unterstützung beim Einkauf und an SPAR für das leckere Schmetterlingsbrot! Vielen Dank auch an alle fleißigen Helferlein! Wir sehen uns nächstes Jahr wieder!



Publikationen

Ablinger M, Felder TK, Wimmer M, Zauner R, Hofbauer P, Lettner T, Wolkersdorfer M, Lagler FB, Diem A, Bauer JW, Wally V. Basal pharmacokinetic parameters of topically applied diacerein in pediatric patients with generalized severe epidermolysis bullosa simplex. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Nov 1;13(1):193. doi: 10.1186/s13023-018-0940-1.

Cho RJ, Alexandrov LB, den Breems NY, Atanasova VS, Farshchian M, Purdom E, Nguyen TN, Coarfa C, Rajapakshe K, Prisco M, Sahu J, Tassone P, Greenawalt EJ, Collisson EA, Wu W, Yao H, Su X, Guttman-Gruber C, Hofbauer JP, Hashmi R, Fuentes I, Benz SC, Golovato J, Ehli EA, Davis CM, Davies GE, Covington KR, Murrell DF, Salas-Alanis JC, Palisson F, Bruckner AL, Robinson W, Has C, Bruckner-Tuderman L, Titeux M, Jonkman MF, Rashidghamat E, Lwin SM, Mellerio JE, McGrath JA, Bauer JW, Hovnanian A, Tsai KY, South AP. APOBEC mutation drives early-onset squamous cell carcinomas in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Sci Transl Med.* 2018 Aug 22;10(455). pii: eaas9668. doi: 10.1126/scitranslmed.aas9668.

De Rosa L, Koller U, Bauer JW, De Luca M, Reichelt J. Advances on potential therapeutic options for epidermolysis bullosa. *Expert Opinion on Orphan Drugs* 2018;6:283-93.

Fuentes I, Guttman-Gruber C, Tay ASL, Piñón Hofbauer J, Denil SLIJ, Reichelt J, Palisson F, Common JEA, South AP. Reduced Microbial Diversity Is a Feature of Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa-Involved Skin and Wounds. *J Invest Dermatol.* 2018 Nov; 138(11):2492-2495. doi: 10.1016/j.jid.2018.04.026.

Guttman-Gruber C, Tockner B, Scharler C, Hüttner C, Common JE, Tay ASL, Denil SLIJ, Klausegger A, Trost A, Breitenbach J, Schnitzhofer P, Hofbauer P, Wolkersdorfer M, Diem A, Laimer M, Strunk D, Bauer JW, Reichelt J, Lang R, Piñón Hofbauer J. Low-dose calcipotriol can elicit wound closure, anti-microbial, and anti-neoplastic effects in epidermolysis bullosa keratinocytes. *Sci Rep.* 2018 Sep 7;8(1):13430. doi: 10.1038/s41598-018-31823-6.

Hainzl S, Peking P. OGDV Preisträger stellen sich vor: Der Wissenschaftspreis der OGDV 2017 ging an Dr. rer. nat. Stefan Hainzl und Dr. rer. nat. Patricia Peking aus Salzburg. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018;16:527-8.

Hofer S, Stonig M, Wally V, Hartmann A, Fuchs D, Hermann M, Paparella M, Ganzera M, Gostner JM. Contradictory effects of chemical filters in UV/ROS-stressed human keratinocyte and fibroblast cells. *ALTEX.* 2018 Nov 27. doi:10.14573/altex.1808201.

Klicznik MM, Szenes-Nagy AB, Campbell DJ, Gratz IK. Taking the lead - how keratinocytes orchestrate skin T cell immunity. *Immunol Lett.* 2018 Aug;200:43-51. doi: 10.1016/j.imlet.2018.06.009.

Kocher T. Spezielle CRISPR/Cas9-Technologie zur Therapie von Genodermatosen. *Spectrum Dermatologie* 2018;1/2018:42-3.

Kocher T. OGDV Preisträger stellen sich vor: Der Österreichische Dermatologenpreis - Unilever Preis 2017 ging an Dr. Thomas Kocher aus Salzburg. *J Dtsch Dermatol Ges*

2018;16:529-31.

Liemberger B, Piñón Hofbauer J, Wally V, Arzt C, Hainzl S, Kocher T, Murauer EM, Bauer JW, Reichelt J, Koller U. RNA Trans-Splicing Modulation via Antisense Molecule Interference. *Int J Mol Sci.* 2018 Mar 7;19(3). pii: E762. doi:10.3390/ijms19030762.

Lincoln V, Cogan J, Hou Y, Hirsch M, Hao M, Alexeev V, De Luca M, De Rosa L, Bauer JW, Woodley DT, Chen M. Gentamicin induces LAMB3 nonsense mutation readthrough and restores functional laminin 332 in junctional epidermolysis bullosa. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Jul 10;115(28):E6536-E6545. doi:10.1073/pnas.1803154115.

March OP, Reichelt J, Koller U. Gene editing for skin diseases: designer nucleases as tools for gene therapy of skin fragility disorders. *Exp Physiol.* 2018 Apr 1;103(4):449-455. doi: 10.1113/EP086044.

Morio H, Sun Y, Harada M, Ide H, Shimozaoto O, Zhou X, Higashi K, Yuki R, Yamaguchi N, Hofbauer JP, Guttman-Gruber C, Anzai N, Akita H, Chiba K, Furihata T. Cancer-Type OATP1B3 mRNA in Extracellular Vesicles as a Promising Candidate for a Serum-Based Colorectal Cancer Biomarker. *Biol Pharm Bull.* 2018;41(3):445-449. doi: 10.1248/bpb.b17-00743.

Peking P, Breitenbach JS, Ablinger M, Muss WH, Poetschke FJ, Kocher T, Koller U, Hainzl S, Kitzmueller S, Bauer JW, Reichelt J, Lettner T, Wally V. An ex vivo RNA trans-splicing strategy to correct human generalized severe epidermolysis bullosa simplex. *Br J Dermatol.* 2019 Jan;180(1):141-148. doi: 10.1111/bjd.17075. Epub 2018 Oct 7.

Peking P, Koller U, Murauer EM. Functional therapies for cutaneous wound repair in epidermolysis bullosa. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018 Apr;129:330-343. doi:10.1016/j.addr.2017.12.003.

Sawant M, Schwarz N, Windoffer R, Magin TM, Krieger J, Mücke N, Obara B, Jankowski V, Jankowski J, Wally V, Lettner T, Leube RE. Threonine 150 Phosphorylation of Keratin 5 Is Linked to Epidermolysis Bullosa Simplex and Regulates Filament Assembly and Cell Viability. *J Invest Dermatol.* 2018 Mar;138(3):627-636. doi: 10.1016/j.jid.2017.10.011.

Sun Y, Piñón Hofbauer J, Harada M, Wöss K, Koller U, Morio H, Stierschneider A, Kitamura K, Hashimoto M, Chiba K, Akita H, Anzai N, Reichelt J, Bauer JW, Guttman-Gruber C, Furihata T. Cancer-type organic anion transporting polypeptide 1B3 is a target for cancer suicide gene therapy using RNA trans-splicing technology. *Cancer Lett.* 2018 Oct 1;433:107-116. doi:10.1016/j.canlet.2018.06.032.

Sun Y, Woess K, Kienzl M, Leb-Reichl VM, Feinle A, Wimmer M, Zauner R, Wally V, Luetz-Meindl U, Mellerio JE, Fuentes I, South AP, Bauer JW, Reichelt J, Furihata T, Guttman-Gruber C, Piñón Hofbauer J. Extracellular Vesicles as Biomarkers for the Detection of a Tumor Marker Gene in Epidermolysis Bullosa-Associated Squamous Cell Carcinoma. *J Invest Dermatol.* 2018 May;138(5):1197-1200. doi: 10.1016/j.jid.2017.11.022.

Tolar J, Bauer JW, Kaplan DH, Leachman SA, McGrath JA, Paller AS, Griffith-Bauer KA, Stemwedel CE, Kulesz-Martin MF. Montagna Symposium 2017-Precision Dermatology:

Next Generation Prevention, Diagnosis, and Treatment. *J Invest Dermatol.* 2018 Jun;138(6):1243-1248. doi: 10.1016/j.jid.2018.02.039.

Wally V, Hovnanian A, Ly J, Buckova H, Brunner V, Lettner T, Ablinger M, Felder TK, Hofbauer P, Wolkersdorfer M, Lagler FB, Hitzl W, Laimer M, Kitzmüller S, Diem A, Bauer JW. Diacerein orphan drug development for epidermolysis bullosa simplex: A phase 2/3 randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2018 May;78(5):892-901.e7. doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.019.

Wally V, Peking P. Epidermolysis bullosa simplex: RNA-Reprogrammierung zur Behandlung dominanter Mutationen. *Spectrum Dermatologie* 2018;4/2018:pg-pg.

Auszeichnungen

Aufsteiger des Jahres 2018 der Paracelsus Medizinische Privatuniversität
Universitätsklinik für Dermatologie (*konservative Fächer*)

Greentech Award für den “Best Junior Scientist 2018”
Maria Klicznik, MSc

MEDA Pharma Non-melanoma Skin Cancer Forschungspreis
Dr. Josefina Piñón Hofbauer

Wissenschaftspreis der Österreichischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie
Dr. Christina Guttman-Gruber

Wissenschaftspreis der Paracelsus Medizinische Privatuniversität
in Platin: Mag. Alfred Klausegger, Dr. Ulrich Koller, Dr. Eva Murauer
in Gold: Dr. Thomas Kocher
in Silber: Dr. Stefan Hainzl, Dr. Josefina Piñón Hofbauer, Priv.-Doz. Dr. Verena Wally
in Bronze: Dr. Christina Guttman-Gruber

Akademische Abschlüsse

Melanie Böhm, Master of Science für den Arbeit *“Die Rolle des Tumorsuppressors micro-RNA-34a bei RDEB”*

Nina Lackner, Master of Science für den Arbeit *“Ein-Mikronadel-DNA-Verabreichungsansatz als Behandlungsoption für dystrophische Epidermolyse bullosa”*

Lisa Trattner, Bachelor of Science für den Arbeit *“Die mögliche Verwendung von Metformin in der Therapie von RDEB-Krebs”*

