



VERLEIHUNG DER
**JOHANN WILHELM RITTER VON
MANNAGETTA-PREISE 2024**

PROGRAMM

W.A. Mozart, Divertimento in D-Dur KV 136 1. Satz Allegro

BEGRÜSSUNG

Ulrike Diebold | Vizepräsidentin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften

VERLEIHUNG DES JOHANN WILHELM RITTER VON MANNAGETTA-PREISES FÜR MEDIZIN 2024

Juliane Winkler

Edward Elgar, Chanson de Matin Op. 15 Nr. 2

VERLEIHUNG DER JOHANN WILHELM RITTER VON MANNAGETTA-FORDERPREISE FÜR MEDIZIN 2024

Markus Dobersberger
Anais Elewaut

Fritz Kreisler, Liebesfreud

SCHLUSSWORTE

Ulrike Diebold | Vizepräsidentin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften

Im Anschluss bittet das Präsidium zu einem Empfang.

JOHANN WILHELM RITTER VON MANNAGETTA-PREIS FÜR MEDIZIN 2024 AN JULIANE WINKLER

Juliane Winkler wird in Anerkennung ihrer Forschungsarbeiten zur Einzelzellanalyse bei Brustkrebs und deren möglichen Anwendungen in neuen antimetastatischen Immuntherapien ausgezeichnet.

Dank jahrzehntelanger Forschung haben sich die Behandlungsmöglichkeiten für Krebs stark verbessert. Dennoch bleibt Krebs für viele Patienten eine lebensbedrohliche Krankheit. Ein Hauptgrund dafür ist, dass aktuelle Therapien oft versagen sobald sich Krebs im Körper ausbreitet hat – ein Prozess, der als Metastasierung bezeichnet wird. Diese Tumorstreuung ist die Hauptursache für krebsbedingte Todesfälle.

Damit Krebs sich ausbreiten kann, müssen sich Tumorzellen vom ursprünglichen Tumor lösen, in das umliegende Gewebe eindringen, in den Blutkreislauf gelangen, die Reise zu anderen Organen überstehen und schließlich in einem neuen Wirtsorgan einen neuen Tumor bilden. Dabei müssen sie sich ständig an neue Bedingungen anpassen. Zudem ist kein Tumor homogen – er besteht aus vielen verschiedenen Krebszellen mit unterschiedlichen Eigenschaften. Auch andere, nicht-krebsartige Zellen im Körper spielen eine Rolle, da sie durch die Tumorzellen verändert werden, um das Krebswachstum zu fördern.

Ein vielversprechender Ansatz in der Krebsbehandlung ist die Immuntherapie, die das körpereigene Immunsystem dabei unterstützt, Krebs zu bekämpfen. Diese Behandlungen funktionieren gut bei manchen Patienten, sind jedoch hauptsächlich auf den Primärtumor ausgerichtet. Leider unterscheiden sich Metastasen oft stark vom Ursprungstumor, und auch ihre Umgebung und die im Gewebe ansässigen Immunzellen sind anders. Dies ist einer der Gründe, warum Immuntherapien bei metastasiertem Krebs oft nicht wirken. Um Patienten mit metastasiertem Krebs eine Behandlungsperspektive zu geben, besteht ein enormer Bedarf besser zu verstehen, wie sich metastatische Zellen anpassen und mit ihrem neuen Umfeld interagieren.

Mit ihrer Forschungsgruppe stellt sich Dr. Juliane Winkler dieser Herausforderung. Ihr Team entwickelte modernste Einzelzell-Technologien, mit der es möglich war einzelne Brustkrebszellen, die sich in die Lunge ausgebreitet hatten, zu untersuchen. Sie fanden heraus, dass metastatische Zellen sich stark von den ursprünglichen Tumorzellen unterscheiden. Außerdem stellten sie fest, dass bestimmte Eigenschaften den Tumorzellen helfen, sich besser zu verbreiten und in der neuen Umgebung zu überleben. Diese Erkenntnisse können dabei helfen, Patienten mit einem höheren Metastasierungsrisiko frühzeitig zu identifizieren und gezieltere Therapien zu entwickeln. Eine weitere wichtige Entdeckung war, dass sich die Immunzellen in der Lunge bereits verändert hatten, bevor Brustkrebszellen überhaupt im entlegenen Gewebe angekommen waren. Das bedeutet, dass der Primärtumor entlegene Gewebe auf eine Metastasierung vorbereitet und in seinem Sinne verändert. Dieses Wissen kann die

Entwicklung neuer Therapien ermöglichen, die Metastasen verhindern, bevor sie entstehen – und damit Hoffnung für Patienten mit hohem Rückfallrisiko bieten.

DIE PREISTRÄGERIN:

Juliane Winkler ist Gruppenleiterin am Zentrum für Krebsforschung der Medizinischen Universität Wien. Dr. Winkler ist approbierte Apothekerin und promovierte an der Universität Heidelberg. Sie arbeitete lange Zeit in der University of California, San Francisco, an der Erforschung des Einflusses der Tumorheterogenität auf die Metastasierung sowie an der Umgestaltung metastatischer Nischen.

Dr. Winkler war Mitentwicklerin und Anwenderin innovativer Einzelzell-Technologien (MULTI-Seq, Mitglied des Tabula Sapiens Konsortium). Sie erhielt zahlreiche Auszeichnungen für ihre wissenschaftlichen Leistungen (EMBO Long-Term Fellowship, AACR Scholar in Training Award u. a.) sowie für ihre Mentoring-Tätigkeit (Dean's Award of Excellence in Mentoring, lobende Erwähnung). In ihrer Forschungsgruppe verwendet sie technologiegetriebene Systemonkologie-Ansätze, die zu bedeutenden Erkenntnissen über die komplexe Biologie der Metastasierung führen.



Foto: feelimage/Matern

JOHANN WILHELM RITTER VON MANNAGETTA-FÖRDERPREIS FÜR MEDIZIN 2024 AN MARKUS DOBERSBERGER

Markus Dobersberger wird in Anerkennung seiner Veröffentlichung *An engineering strategy to target activated EGFR with CAR T cells* ausgezeichnet.

Chimäre Antigenrezeptor (CAR) T-Zellen haben die Krebstherapie revolutioniert – insbesondere bei bestimmten Blutkrebskrankungen. Eine zentrale Herausforderung bei ihrer Anwendung auf soliden Tumoren besteht im Fehlen tumorspezifischer Antigene. Der epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) ist ein gut etabliertes, tumorassoziiertes Antigen, wird jedoch auch in gesundem Gewebe in geringer Menge exprimiert – was zu unerwünschten Nebenwirkungen durch unspezifische Erkennung führen kann.

Basierend auf der Beobachtung, dass viele Tumorzellen EGFR durch die selbstständige Ausschüttung von Liganden (Signalproteinen) aktivieren, haben wir eine Strategie entwickelt, um gezielt den ligandengebundenen – aktivierten - Zustand von EGFR zu erkennen. Mithilfe von Hefedisplay wurden Bindungsproteine so engineeriert, dass sie zwischen dem aktivierten und dem inaktiven Zustand von EGFR unterscheiden können. Die resultierenden Bindungsdomänen – sogenannte ActE-Binder – zeigten in mehreren experimentellen Systemen eine hohe Spezifität für aktivierten EGFR.

Die vielversprechendsten Varianten wurden in chimäre Antigenrezeptoren integriert und in T-Zellen exprimiert, um hochspezifische CAR-T-Zellen zu erzeugen. In präklinischen Modellen – darunter Reporter-Zelllinien und primäre humane T-Zellen – konnten wir zeigen, dass diese neuartigen Bindungsdomänen CAR-T-Zellen ermöglichen, zwischen aktivem und inaktivem EGFR zu unterscheiden.

Dieser innovative Ansatz eröffnet neue Möglichkeiten für eine präzisere und sicherere Krebsimmuntherapie durch die Vermeidung von Nebenwirkungen auf gesundem Gewebe. Darüber hinaus lässt sich die entwickelte Strategie auch auf andere Rezeptor-Liganden-Systeme übertragen – sowohl für therapeutische als auch für wissenschaftliche Anwendungen – und stellt somit einen wichtigen Schritt in Richtung gezielter, nebenwirkungsarmer Krebstherapien dar.

DER PREISTRÄGER:

Markus Dobersberger absolvierte seinen Master in Medizinischer Biotechnologie an der Universität für Bodenkultur Wien. Nach Stationen bei Roche und Hookipa begann er 2019 sein Doktorat im internationalen PhD-Programm Biomolecular Technologies of Proteins (BioToP). In der Arbeitsgruppe von Priv.-Doz. Dipl.-Ing. Dr. Michael Traxlmayr, die sich auf Protein Engineering und die Entwicklung therapeutischer Ansätze fokussiert, forschte er an neuen Strategien zur gezielten Behandlung von EGFR-positiven Tumoren. Trotz Dreifachbelastung – Forschung, Promotion und Geburt seiner Drillinge – schloss er seine Dissertation erfolgreich ab. Anschließend trat er eine Position als Senior Scientist in den BOKU Core Facilities an, wo er Forschung mit modernster Technologie unterstützt.



Foto: privat

JOHANN WILHELM RITTER VON MANNAGETTA-FÖRDERPREIS FÜR MEDIZIN 2024 AN ANAIS ELEWAUT

Anais Elewaut wird in Anerkennung ihrer Veröffentlichung *Cancer cells impair monocyte-mediated T cell stimulation to evade immunity* ausgezeichnet.

The tumour microenvironment is programmed by cancer cells and substantially influences anti-tumour immune responses. Within the tumour microenvironment, CD8+ T cells undergo full effector differentiation and acquire cytotoxic anti-tumour functions in specialized niches. Although interactions with type 1 conventional dendritic cells (cDC1s) have been implicated in this process, the underlying cellular players and molecular mechanisms remain incompletely understood. Here we show that inflammatory monocytes can adopt a pivotal role in intratumoral T cell stimulation. These cells express Cxcl9, Cxcl10 and Il15, but in contrast to type 1 conventional dendritic cells, which cross-present antigens, inflammatory monocytes obtain and present peptide-major histocompatibility complex class I complexes from tumour cells through 'cross-dressing'. Hyperactivation of MAPK signalling in cancer cells hampers this process by coordinately blunting the production of type I interferon (IFN-I) cytokines and inducing the secretion of the bioactive lipid, prostaglandin E2 (PGE2), which impairs the inflammatory monocyte state and intratumoral T cell stimulation. Enhancing IFN-I cytokine production and blocking PGE2 secretion, either genetically or pharmacologically, restores this process and re-sensitizes tumours to T cell-mediated immunity. Together, our work uncovers a central role of inflammatory monocytes in intratumoral T cell stimulation, elucidates how oncogenic signalling disrupts T cell responses through counter-regulation of PGE2 and IFN-I, and proposes rational combination therapies to enhance immunotherapies.

DIE PREISTRÄGERIN:

Anais performed her Master's degree in Biochemistry and Biotechnology with a major focusing on biomedical biotechnology at the University of Ghent in Belgium. She then pursued a PhD in the lab of Dr. Anna C. Obenauf at the Research Institute of Molecular Pathology (IMP) in Vienna, Austria investigating how oncogenic signalling and tumour-derived factors remodel the tumour microenvironment (TME) and impact immune responses in melanoma. She obtained her PhD from the University of Vienna in 2024. For her postdoctoral work Anais recently joined the lab of Dr. Susan M. Kaech at the Salk Institute in San Diego, USA, where she is investigating how anti-tumour immune responses are being established in glioblastoma.



Foto: Anna Stanescu/IMP

DIE PREISE

Der *Johann Wilhelm Ritter von Mannagetta-Preis für Medizin* wird an Wissenschaftler:innen bis 45 Jahre für hervorragende Arbeiten in der Medizinischen Forschung vergeben.
Höhe des Preises: EUR 15.000,-

Der *Johann Wilhelm Ritter von Mannagetta-Förderpreis für Medizin* wird an Wissenschaftler:innen bis max. vier Jahre nach der Promotion für hervorragende Publikationen (Originalartikel in einem Journal mit peer review) im Bereich der Medizinischen Forschung vergeben. Jährlich können zwei Förderpreise zuerkannt werden.
Höhe des Preises: EUR 4.000,-

DIE STIFTUNG

Johann Wilhelm Ritter von Mannagetta (1592–1666) promovierte in Padua zum Doktor der Medizin und war an dieser dann mehrmals Dekan der medizinischen Fakultät bzw. Rektor. Er war Leibarzt von Ferdinand II., Ferdinand III. und Leopold I. und verfasste eine Pestordnung. 1630 erhielt er das Diplom als „Comes palatinus“, 1637 wurde er „Ritter von Lerchenau“. Sein großes Vermögen spendete er und errichtete eine eigene Stiftung, die bis heute besteht: die Johann Wilhelm Ritter von Mannagetta-Stiftung.

Weitere Informationen zu den Preisen und zu den Preisträger:innen:
<https://stipendien.oeaw.ac.at/preise/>

KONTAKT:

Stipendien und Preise der Österreichischen Akademie der Wissenschaften

Foto: Mannagetta-Stiftung