PORTRÄT

Florian Grebien ist neuer Professor für Medizinische Biochemie

Bereits Anfang 2018 übernahm **FLORIAN GREBIEN** die Leitung des Instituts für Medizinische Biochemie der Vetmeduni Vienna. Mit 1. Jänner 2019 trat er die damit verbundene Professur nun in Vollzeit an. Mit seinem Team erforscht Grebien die molekularen Mechanismen hinter der Entstehung von Leukämie. Im Fokus liegen dabei sogenannte Fusionsproteine. Forschungsziel ist es, neue Therapiemöglichkeiten für die Behandlung von Blutkrebs zu entwickeln.

Foto © Michael Bernkopf/Vetmeduni Vienna

» Professur
Florian Grebien legt Wert darauf, Studierenden ein Grundverständnis der Chemie und Biochemie zu vermitteln.

Wird heute bei einem erwachsenen Menschen Blutkrebs diagnostiziert, so überleben die PatientInnen nach Feststellung der Erkrankung selten länger als fünf Jahre. Bei Kindern können die Überlebenschancen noch bei weitem geringer sein, erklärt Florian Grebien: „Darum ist es wichtig, die molekularen Mechanismen der Krebsentstehung besser zu verstehen, damit wir in der Lage sind, gezieltere Therapieformen zu entwickeln." Obwohl seit Einführung der Chemotherapie vor über 50 Jahren intensiv geforscht wird, gebe es nach wie vor noch kaum neue und wirklich effektive Therapiemöglichkeiten.

Über die Auseinandersetzung mit Entwicklungsbiologie zur Forschung an akuter myeloischer Leukämie

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine bösartige Erkrankung des blutbildenden Systems. Dabei entartet die Vorstufe eines Leukozyten (weißen Blutkörperchens), vermehrt sich unkontrolliert und stört die Produktion normaler Blutzellen. Dass er sich intensiv mit Hämatopoese, der Blutentstehung, auseinandersetzen möchte, fand Florian Grebien schon während seines Studiums für sich heraus. An der Universität Wien studierte der gebürtige Grazer Genetik und Molekularbiologie und war anfangs vor allem von der Entwicklungsbiologie fasziniert: „Wie entwickelt sich ein Organismus, wie verläuft die Embryonalentwicklung, das hat mich interessiert. Daraus hat sich schließlich mein Fokus auf die Blutentstehung ergeben." Für seine Dissertation ging Grebien der Frage nach, wie rote Blutkörperchen entstehen und differenzieren und welche molekularen Mechanismen diese Prozesse steuern – so trägt seine Doktorarbeit den Titel „Jak-Stat signalling in erythroid development". Von 2008 bis 2013 arbeitete er als Postdoc am Forschungszentrum für

Molekulare Medizin (CeMM) der Österreichischen Akademie der Wissenschaften in Wien. Als besonders faszinierend ist Florian Grebien die Diversität des Forschungsteams in Erinnerung geblieben, in das er damals integriert war: „Wir waren eine Gruppe aus BioinformatikerInnen, VirologInnen, BiochemikerInnen, ich einer der wenigen Zellbiologen. In diesem Netzwerk waren wir täglich mit unterschiedlichsten Forschungsfeldern und Fragestellungen konfrontiert." Unter der Leitung des italienischen Molekular- und Systembiologen Giulio Superti-Furga begann Grebien, sein Interesse an physiologischen Vorgängen der Blutdifferenzierung mit biochemischen und molekularen Vorgängen zu verknüpfen und sich vermehrt mit entarteter Blutentstehung auseinanderzusetzen, da diese oft zu Krebs führt.

» Leukämieforschung Mit seinem Team erforscht Florian Grebien die molekularen Mechanismen hinter der Entstehung von Leukämie.

Foto © Michael Sernkopf/Vetmeduni Vienna

Globaler Forschungsansatz

Bis heute steht die fehlgeleitete Entwicklung von Blut im Zentrum seiner wissenschaftlichen Tätigkeit: 2014 stellte Florian Grebien ein unabhängiges ForscherInnenteam am Ludwig Boltzmann Institut für Krebsforschung in Wien zusammen – mit einem Schwerpunkt auf akuter myeloischer Leukämie und einem globalen Forschungsansatz. „Global bedeutet für uns ‚unbiased', sprich relativ unvoreingenommen an eine Fragestellung heranzugehen", erklärt der Leukämie-Experte, „auf Basis funktioneller Studien wollen wir aus allen menschlichen Genen eine begrenzte Anzahl von Kandidaten identifizieren, die uns zu bislang unbekannten molekularen Schwachstellen in einer Krebszelle führen können." Im Gegensatz zu sehr speziellen Ansätzen könne man mit einem globalen Ansatz einfacher auf gänzlich Neues stoßen. „Mit welchen Partnern interagiert dieses eine Protein, das zur Krebsentstehung führt? Wie beeinflusst die Expression eines Gens die Gesamtheit aller 20.000 Gene? Auf Grund der erhaltenen Datensätze werden Hypothesen aufgestellt und im Zuge weiterführender Arbeiten kann man sich später spezialisieren." 2015 erkannte der Europäische Forschungsrat (European Research Council, ERC) Florian Grebien einen der begehrten „Starting Grants" zu – mit 1,5 Millionen Euro wird seine Forschung an Blutkrebs noch bis im nächsten Jahr unterstützt. „Diese Förderung war ein Wendepunkt in meiner Karriere. Sie hat mir sehr viel Freiheit gegeben und mir erlaubt, in Ruhe ein Team aufzubauen und mich ganz auf die Forschung zu konzentrieren." Geforscht hat der 41-Jährige seit seiner Studienzeit bisher stets in Wien. Für einen Wissenschafter, der eine akademische Karriere einschlug, bildet er damit eine große Ausnahme, weiß der Zellbiologe. „Eigentlich sind wir WissenschafterInnen sehr international unterwegs – doch jedes Mal, wenn ich am Sprung war, aus Wien wegzugehen, tauchte ein spannendes Angebot hier auf."

Foto © Michael Sernkopf/Vetmeduni Vienna

» Wendepunkt Grebiens Arbeit wird seit 2015 durch einen „Starting Grant" des Europäischen Forschungsrates unterstützt – mit Hilfe der Förderung konnte er sein Forschungsteam aufbauen.

Fusionsproteine im Fokus

So auch 2018: Florian Grebien übersiedelte samt seines Teams und Forschungsschwerpunktes an die Vetmeduni Vienna. Anfang des Vorjahres übernahm er die Leitung des Instituts für Medizinische Biochemie, mit 1. Jänner 2019 trat er seine Professur an der Veterinärmedizinischen Universität in Vollzeit an. Wie schon am Ludwig Boltzmann Institut forscht Grebien auch hier weiter an Blutkrebs, im Fokus stehen dabei sogenannte Fusionsproteine: „Sie entstehen, wenn Chromosomen zerbrechen und falsch wieder zusammengesetzt werden. Krebs wird sehr oft von diesen Fusionsproteinen angetrieben. Studiert man sie funktionell, kann man viel darüber lernen, welche Vorgänge eine Zelle braucht, um zur Krebszelle zu werden." Insgesamt befassen sich aktuelle Forschungsprojekte des Instituts für Medizinische Biochemie vor allem mit molekularen Mechanismen der Krebsentstehung, aber auch mit Regulationsmechanismen der Immunantwort und neurochemischen Fragestellungen.

» Wir können nicht davon ausgehen, dass wir den Großteil der Studierenden zu ForscherInnen machen. Aber die Chemie bildet in jeglicher Form von Medizin die Grundlage für vieles. «

FLORIAN GREBIEN

Als einen der spannendsten Arbeitsschritte empfindet Florian Grebien jeweils den Auftakt zu einem Projekt: „Die explorative Phase, die einen in ein vielleicht neues Feld führt und in der man versucht herauszufinden, ob eine Hypothese hält oder nicht." In der Lehre geht es dem neuen Professor vor allem darum, Studierenden mit Hilfe von anschaulichen Beispielen ein Grundverständnis der Chemie und der Biochemie zu vermitteln. „Wir können nicht davon ausgehen, dass wir den Großteil der Studierenden der Veterinärmedizin zu ForscherInnen machen. Aber die Chemie bildet in jeglicher Form von Medizin die Grundlage für vieles." Für die Forschungsergebnisse seines Teams wünscht sich Florian Grebien in der Zukunft einen internationalen Nutzen: „Wir wollen mit unserer Arbeit die Überlebensraten von KrebspatientInnen verbessern – dieses Ziel haben wir immer vor Augen." «

» INFO

Einen Einblick in Florian Grebiens Forschung zu Therapiemöglichkeiten von Krebs finden Sie auf Seite 34 dieses Magazins.

90 %

KREBSFORSCHUNG

Zwei mit demselben Ziel

Sie forschen, um neue **THERAPIEMÖGLICHKEITEN FÜR KREBS** zu entwickeln: Veronika Sexl, Leiterin des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie der Vetmeduni Vienna, und Florian Grebien, Leiter des Instituts für Medizinische Biochemie der Vetmeduni Vienna, arbeiten daran, die Überlebensraten von Leukämie-PatientInnen zu verbessern. Finanziell unterstützt werden sie dabei vom Europäischen Forschungsrat (European Research Council, ERC).

» **Eingespieltes Team** Veronika Sexl und Florian Grebien forschen auf unterschiedliche Arten, aber mit demselben Ziel – und profitieren dabei von den Erkenntnissen des jeweils anderen.

Fotos © Michael Bernkopf/Vetmeduni Vienna

Es ist winzig, misst nur wenige Nanometer und treibt den Zyklus und das Wachstum unserer Körperzellen voran: Das Protein CDK6 steht im Zentrum der wissenschaftlichen Arbeit von Veronika Sexl am Institut für Pharmakologie und Toxikologie. „Von diesem klitzekleinen Molekül ausgehend forschen wir in die Breite", erklärt die Wissenschafterin. Seit langem weiß man, dass CDK6 bei vielen Krebserkrankungen eine Rolle spielt, da es die Zellteilung antreibt. In höheren Mengen ist es besonders bei Blutkrebserkrankungen vorhanden. „Darum arbeiten viele KrebsforscherInnen daran, dieses Protein in den Zellen zu bremsen, indem sie spezielle Hemmstoffe gegen CDK6 entwickeln", so Veronika Sexl: „Wir aber konnten erstmals zeigen, dass CDK6 viel mehr kann und tut als bisher angenommen."

Gleiches Ziel, anderer Forschungszugang

Während sich Veronika Sexl samt Team auf ein spezifisches Molekül konzentriert, verfolgt Kollege Florian Grebien den umgekehrten Weg. Mit Hilfe eines „globalen Ansatzes" setzt seine Forschungsgruppe beim großen Ganzen an – und arbeitet in Richtung Detail. Dabei im Fokus stehen die molekularen Mechanismen hinter der Entstehung von Leukämie. „Unser Schwerpunkt liegt auf sogenannten Fusionsproteinen", erklärt der Leiter des Instituts für Medizinische Biochemie der Vetmeduni Vienna, „sie entstehen, wenn Chromosomen zerbrechen und falsch wieder zusammengesetzt werden. Krebs wird sehr oft von diesen Fusionsproteinen angetrieben. Studiert man sie funktionell, kann man viel darüber lernen, welche Vorgänge eine Zelle braucht, um zur Krebszelle zu werden."

Verbesserung der Krebstherapie als festes Ziel der Forschung

Sowohl Veronika Sexl als auch Florian Grebien wollen mit ihrer Arbeit zur künftigen Weiterentwicklung der Therapie von KrebspatientInnen beitragen. „Dieses Ziel haben wir immer vor Augen", so Florian Grebien. Gefördert werden beide Forschende und ihre Projekte aktuell durch je einen der begehrten European Research Council (ERC) Grants. 2016 erhielt Sexl einen „Advanced Grant" in der Höhe von 2,5 Millionen Euro. Florian Grebien wurde 2015 ein mit 1,5 Millionen Euro dotierter „Starting Grant" zuerkannt.

» IM GESPRÄCH

Veronika Sexl und **Florian Grebien** im VETMED-Gespräch über Teamwork, verrückte Konzepte und Schnittpunkte mit der Veterinärmedizin.

VETMED: Sie haben je einen der heiß begehrten ERC Grants erhalten. Fünf Jahre lang werden Sie damit vom European Research Council gefördert. Was bedeutet diese Finanzspritze für Ihre Forschungsarbeit?

Veronika Sexl: Der ERC Grant ist eine Eintrittskarte für vieles. Meiner Forschung hat er eine ziemlich große internationale Sichtbarkeit verschafft.

Florian Grebien: Für mich war der ERC Grant ein Wendepunkt in meiner Karriere. Die Förderung hat mir sehr viel Freiheit gegeben, mir erlaubt, in Ruhe ein Team aufzubauen und mich ganz auf die Forschung

zu konzentrieren. Die Art und Weise, auf die wir momentan arbeiten können, macht sehr viel Freude und ist ein großer Luxus.

Sexl: Wir sind auch sehr dankbar für die großzügige Unterstützung der Vetmeduni Vienna, wir haben hier viele Möglichkeiten und eine ausgezeichnete Infrastruktur zur Verfügung.

Viele Forschende bewerben sich um eine Förderung durch den ERC, nur wenige ausgewählte erhalten tatsächlich einen Grant. Worauf kommt es bei der Bewerbung an?

Sexl: Es geht darum, eine innovative Idee einzureichen, abseits des Mainstreams. Am besten, man denkt „out of the box" und ein bisschen verrückt. Man muss das, was man methodisch umsetzen möchte, aber glaubhaft vermitteln können.

Grebien: Der ERC versucht, Projekte schon in einem sehr frühen Stadium zu fördern und gute Ideen zu unterstützen, das unterscheidet ihn von anderen Förderprogrammen. Dabei geht es um Exzellenz und Qualität.

Beide forschen Sie an Blutkrebs – jedoch beschäftigt sich Veronika Sexl dabei vor allem mit einem speziellen Molekül, Florian Grebien sieht sich die Gesamtheit aller Moleküle an. Gibt es trotzdem Überschneidungen in Ihrer wissenschaftlichen Arbeit?

Sexl: Auf jeden Fall. Das Spannende ist, zu sehen, dass beide Strategien aufgehen, funktionieren und wieder zusammenfinden. Wir ergänzen uns.

Grebien: Durch unsere unterschiedlichen Ansätze kommen verschiedene neue Möglichkeiten und Expertisen ins Spiel. Dadurch, dass wir uns austauschen, entsteht ein Mehrwert.

Ihre unterschiedlichen Ansätze konnten Sie vor kurzem für Ihre erste gemeinsame Publikation nützen. Wie haben Sie da voneinander profitiert?

Grebien: Unser erstes gemeinsames Forschungsprojekt trägt den Titel „Direct Transcriptional Activation of CDK6 by NUP98-Fusion Proteins drives Acute Myeloid Leukemia". Meine Forschungsgruppe hat sich damit beschäftigt, wie gewisse Fusionsproteine, die Leukämie auslösen, molekular funktionieren. Dabei stießen wir unabhängig von Veronikas Ergebnissen auf das Molekül CDK6 als zentralen Schalter und schlossen uns dann zusammen: Mit Hilfe von Tools und Methoden aus Veronikas Forschungsgruppe konnten wir die Rolle von CDK6 im Kontext dieser Krankheit noch näher untersuchen.

Sie forschen, um krebskranken Menschen bessere Behandlungsmöglichkeiten zu eröffnen. Wo liegen die Bezüge Ihrer Arbeit zur Veterinärmedizin?

Sexl: Die Grundlagenforschung, die wir betreiben, lässt sich nicht auf eine Spezies festnageln, denn die Physiologie ist in allen Säugern im Grunde die gleiche.

Grebien: Krebs tritt nicht nur im Menschen, sondern auch bei Tieren auf, die molekularen Abläufe unterscheiden sich kaum.

Foto © Heike Hochhauser/Vetmeduni Vienna

» Out of the box
Auf Grund des hohen Qualitätsanspruchs und der neuartigen Ansätze, die Veronika Sexls und Florian Grebiens Forschung auszeichnen, wurden ihnen ERC Grants zur Förderung Ihrer Arbeit zugesagt.

Foto © Michael Berrocal/Vetmeduni Vienna

» Zukunftsträchtig
Mit ihrer Forschung wollen Veronika Sexl und Florian Grebien neue Therapiemöglichkeiten für Krebs vorantreiben.

Unsere Forschung kann ebenso direkten Nutzen für die Behandlung von Tierpatienten haben.

Nützen Sie auch Synergien mit KollegInnen der Veterinärmedizin?

Grebien: Technologien, die wir im Rahmen unserer Forschungsarbeit entwickeln, können auch in der Veterinärmedizin Anwendung finden. Wir kooperieren bereits mit der Kleintierklinik und zuletzt gab es auch Gespräche mit dem Institut für Virologie.

Sexl: Mit der Universitätsklinik für Pferde haben wir eine Kooperation, in der es um Stammzellforschung geht. Außerdem sind wir auf die Expertise der Labortiermedizin angewiesen, um unsere Studien durchführen zu können. Die Anknüpfungspunkte sind breit.

Ganz konkret, wie wollen Sie die Behandlung von Blutkrebs mit Hilfe Ihrer Forschung für die Zukunft verbessern?

Grebien: Unser beider Forschung geht in Richtung einer ‚personalized medicine'. Derzeit wird nicht überprüft, wie der Krebs jeder einzelnen Person auf molekularer Ebene funktioniert, sondern es wird für alle PatientInnen eine standardisierte Therapieform verwendet. Darum gibt es viel Spielraum, Behandlungen effizienter zu machen. Dazu möchten wir beitragen. «

» INFO
Ein ausführliches Porträt über Florian Grebien, der neuer Professor für Medizinische Biochemie ist, finden Sie auf Seite 8 dieses Magazins.