

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN 1872-7980 / 0304-3835	2. Berichtsart (Schlussbericht oder Veröffentlichung) Veröffentlichung
3. Titel Contribution of the immune system to bystander and non-targeted effects of ionizing radiation	
4. Autor(en) [Name(n), Vorname(n)] Rödel Franz ¹ , Frey Benjamin ² , Multhoff Gabriele ³ , Gaipi Udo ²	5. Abschlussdatum des Vorhabens 31. 03. 2015
	6. Veröffentlichungsdatum 01. 2015
	7. Form der Publikation Übersichtsarbeit
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) ¹ Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Goethe-Universität Frankfurt am Main, Frankfurt am Main; ² Klinik für Radioonkologie, Universitäts-Klinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen; ³ Klinik für Radioonkologie, Technische Universität München und ⁴ CCG "Innate Immunity in Tumor Biology", Helmholtz Zentrum München (HMGU), München	9. Ber. Nr. Durchführende Institution
	10. Förderkennzeichen 16EX1021
	11. Seitenzahl 8
12. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn	13. Literaturangaben 146
	14. Tabellen 0
	15. Abbildungen 3
16. Zusätzliche Angaben	
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum) Cancer Letters 2015; Volumen 356; Seiten 105–113.	
18. Kurzfassung Considerable progress has recently been achieved in the understanding of molecular mechanisms involved in cellular radiation responses and radiation mediated microenvironmental communication. In line with that, it has become more and more obvious that X-irradiation causes distinct immunological effects ranging from anti-inflammatory activities if applied at low (<1 Gy) doses to harmful inflammatory side effects, radiation-induced immune modulation or induction of anti-tumour immune responses at higher doses. Moreover, experimental and clinical evidences indicate that these effects not only originate from direct nuclear damage but also include non-(DNA) targeted mechanisms including bystander, out of field distant bystander (abscopal) effects and genomic instability. The purpose of the present review is to elucidate immune responses that are initiated or affected by ionizing radiation, with a special emphasis on anti-inflammatory and abscopal effects and the induction of stress-induced anti-tumour immunity.	
19. Schlagwörter Ionisierende Strahlung, Bystander Effekte, Nicht-zielgerichtete Effekte, Abscopale Effekte, Immunsystem, Hitzeschockprotein 70	
20. Verlag Elsevier Publisher Ltd	21. Preis

Berichtsblatt

1. ISBN ¹ oder ISSN 1664-3224	2. Berichtsart (Schlussbericht oder Veröffentlichung) Veröffentlichung
3. Titel Heat Shock Protein 70 (Hsp70) Peptide Activated Natural Killer (NK) Cells for the Treatment of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) after Radiochemotherapy (RCTx) - From Preclinical Studies to a Clinical Phase II Trial	
4. Autor(en) [Name(n), Vorname(n)] Specht Hanno ¹ , Ahrens Norbert ² , Blankenstein Christine ³ , Duell Thomas ⁴ , Fietkau Rainer ⁵ , Gaipf Udo S ⁵ , Günther Christine ⁶ , Gunther Sophie ¹ , Habl Gregor ¹ , Hautmann Hubert ⁷ , Hautmann Matthias ⁸ , Huber Rudolf Maria ⁹ , Molls Michael ¹ , Offner Robert ² , Rödel Claus ¹⁰ , Rödel Franz ¹⁰ , Schütz Martin ¹¹ , Combs Stephanie E ¹ , Multhoff Gabriele ^{1,12}	5. Abschlussdatum des Vorhabens 31. 03. 2015
	6. Veröffentlichungsdatum 04. 2015
	7. Form der Publikation Übersichtsarbeit
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) ¹ Klinik für Radioonkologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München; ² Transfusions Medizin, Institut für Klinische Chemie und Labormedizin, Universitätsklinikum Regensburg; ³ Münchner Studienzentrum (MSZ), Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München; ⁴ Thorax-Onkologie, Asklepios Lungenfachkliniken, München; ⁵ Klinik für Radioonkologie, Universitätsklinikum Erlangen; ⁶ GMP Labor, Apceh GmbH & Co. KG, München; ⁷ Thorax-Onkologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München; ⁸ Klinik für Radioonkologie, Universitätsklinikum Regensburg; ⁹ Thorax-Onkologie, Klinik für Innere Medizin, Universität München; ¹⁰ Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Universitätsklinikum Frankfurt; ¹¹ Thorax Onkologie, Klinikum Bogenhausen, München; ¹² Institut für Biologisch Molekulare Bildgebung, Helmholtz Zentrum München	9. Ber. Nr. Durchführende Institution
	10. Förderkennzeichen 16EX1021
	11. Seitenzahl 9
12. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn	13. Literaturangaben 36
	14. Tabellen 2
	15. Abbildungen 2
16. Zusätzliche Angaben	
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum) Frontiers in Immunology 2015; Volumen 6; Seite 162.	
18. Kurzfassung Heat shock protein 70 (Hsp70) is frequently overexpressed in tumor cells. An unusual cell surface localization could be demonstrated on a large variety of solid tumors including lung, colorectal, breast, squamous cell carcinomas of the head and neck, prostate and pancreatic carcinomas, glioblastomas, sarcomas and hematological malignancies, but not on corresponding normal tissues. A membrane (m)Hsp70-positive phenotype can be determined either directly on single cell suspensions of tumor biopsies by flow cytometry using cmHsp70.1 monoclonal antibody or indirectly in the serum of patients using a novel lipHsp70 ELISA. A mHsp70-positive tumor phenotype has been associated with highly aggressive tumors, causing invasion and metastases and resistance to cell death. However, natural killer (NK), but not T cells were found to kill mHsp70-positive tumor cells after activation with a naturally occurring Hsp70 peptide (TKD) plus low dose IL-2 (TKD/IL-2). Safety and tolerability of ex vivo TKD/IL-2 stimulated, autologous NK cells has been demonstrated in patients with metastasized colorectal and non-small cell lung cancer (NSCLC) in a phase I clinical trial. Based on promising clinical results of the previous study, a phase II randomized clinical study was initiated in 2014. The primary objective of this multicenter proof-of-concept trial is to examine whether an adjuvant treatment of NSCLC patients after platinum-based radiochemotherapy (RCTx) with TKD/IL-2 activated, autologous NK cells is clinically effective. As a mHsp70-positive tumor phenotype is associated with poor clinical outcome only mHsp70-positive tumor patients will be recruited into the trial. The primary endpoint of this study will be the comparison of the progression-free survival of patients treated with ex vivo activated NK cells compared to patients who were treated with RCTx alone. As secondary endpoints overall survival, toxicity, quality-of-life, and biological responses will be determined in both study groups.	
19. Schlagwörter Hsp70-basierte Immuntherapie, NSCLC Patienten, Radiochemotherapie, Klinische Studie, Klinische Phase II, NK Zellen	
20. Verlag Elsevier Publishers Ltd.	21. Preis

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN 1748-717X	2. Berichtsart (Schlussbericht oder Veröffentlichung) Veröffentlichung
3. Titel The SMAC mimetic BV6 sensitizes colorectal cancer cells to ionizing radiation by interfering with DNA repair processes and enhancing apoptosis	
4. Autor(en) [Name(n), Vorname(n)] Hehlgans Stephanie ¹ , Oppermann Julius ¹ , Reichert Sebastian ¹ , Fulda Simone ^{2,3,4} , Rödel Claus ^{1,3,4} , Rödel Franz ¹	5. Abschlussdatum des Vorhabens 31. 03. 2015
	6. Veröffentlichungsdatum 09. 2015
	7. Form der Publikation Originalarbeit
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) ¹ Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Goethe-Universität Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main; ² Institut für Experimentelle Tumorforschung in der Pädiatrie, Goethe-Universität Frankfurt, Komturstr. 3a, 60528 Frankfurt am Main; ³ Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg; ⁴ Deutsches Konsortium für translationale Krebsforschung (DKTK) Partnerstandort Frankfurt, Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg	9. Ber. Nr. Durchführende Institution
	10. Förderkennzeichen 16EX1021
	11. Seitenzahl 11
12. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn	13. Literaturangaben 44
	14. Tabellen 1
	15. Abbildungen 7
16. Zusätzliche Angaben	
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum) Radiation Oncology 2015; Volumen 10; Seite 198.	
18. Kurzfassung Background: In the present study, we aimed to investigate the effect of counteracting inhibitor of apoptosis (IAP) proteins using the small molecule Second Mitochondria-derived Activator of Caspase (SMAC) mimetic BV6 in combination with ionizing radiation on apoptosis, cell cycle regulation, DNA double-strand break (DSB) repair, three-dimensional (3D) clonogenic survival and expression of IAPs in colorectal carcinoma cells. Material and methods: Colorectal cancer cell lines (HCT-15, HT-29, SW480) were subjected to BV6 treatment (0–4 µM) with or without irradiation (2–8 Gy, single dose) followed by MTT, Caspase 3/7 activity, γH2AX/53BP1 foci assays, AnnexinV staining, cell cycle analysis, 3D colony forming assays and Western blotting (cellular IAP1 (cIAP1) and cIAP2, Survivin, X-linked IAP (XIAP)). Results: BV6 treatment decreased cell viability and significantly increased irradiation-induced apoptosis as analyzed by Caspase 3/7 activity, AnnexinV-positive and subG1 phase cells. While basal 3D clonogenic survival was decreased in a cell line-dependent manner, BV6 significantly enhanced cellular radiosensitivity of all cell lines in a concentration dependent manner and increased the number of radiation-induced γH2AX/53BP1-positive foci. Western blot analysis revealed a markedly reduced cIAP1 expression at 4 h after BV6 treatment in all cell lines, a substantial reduction of XIAP expression in SW480 and HT-29 cells at 24 h and a slightly decreased cIAP2 expression in HCT-15 cells at 48 h after treatment. Moreover, single or double knockdown of cIAP1 and XIAP resulted in significantly increased residual γH2AX/ 53BP1-positive foci 24 h after 2 Gy and radiosensitization relative to control small interfering RNA (siRNA)-treated cells. Conclusion: The SMAC mimetic BV6 induced apoptosis and hampered DNA damage repair to radiosensitize 3D grown colorectal cancer cells. Our results demonstrate IAP targeting as a promising strategy to counteract radiation resistance of colorectal cancer cells.	
19. Schlagwörter Smac Mimetika, Strahlensensibilisierung, XIAP, cIAP2, DNA-Reperatur	
20. Verlag BioMed Central Ltd.	21. Preis

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN	2. Berichtsart (Schlussbericht oder Veröffentlichung) Veröffentlichung
3. Titel Modulation of inflammation by low and high doses of ionizing radiation – implications for benign and malign diseases	
4. Autor(en) [Name(n), Vorname(n)] Frey Benjamin ¹ , Hehlhans Stephanie ² , Rödel Franz ² , Gaipl Udo ¹	5. Abschlussdatum des Vorhabens 31. 03. 2015
	6. Veröffentlichungsdatum 2015
	7. Form der Publikation Übersichtsarbeit
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) ¹ Klinik für Radioonkologie, Universitäts-Klinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen; ² Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Goethe-Universität Frankfurt am Main, Frankfurt am Main.	9. Ber. Nr. Durchführende Institution
	10. Förderkennzeichen 16EX1021
	11. Seitenzahl 8
12. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn	13. Literaturangaben 123
	14. Tabellen 0
	15. Abbildungen 2
16. Zusätzliche Angaben	
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum) Cancer Letters 2015. epub ahead of print	
18. Kurzfassung Inflammation is a homeostatic mechanism aiming to maintain tissue integrity. The underlying immunological mechanisms and the interrelationship between ionizing radiation and inflammation are complex and multifactorial on cellular and chemical levels. On the one hand, radiation with single doses exceeding 1 Gy might initiate inflammatory reactions and thereby impact on tumor development. On the other hand, radiation is capable of attenuating an established inflammatory process, which is clinically used for the treatment of inflammatory and degenerative diseases with low-dose radiotherapy (single dose <1 Gy). At higher doses, ionizing radiation, especially in combination with additional immune stimulation, fosters the induction of immunogenic forms of tumor cell death and shifts the tumor microenvironment as well as the infiltration of immune cells from an anti- to a pro-inflammatory state. Distinct tumor infiltrating immune cells predict the response to radiochemotherapy in a multitude of tumor entities. While a high tumor infiltration of these adaptive immune cells mostly predicts a favorable disease outcome, a high infiltration of tumor-associated macrophages predicts an unfavorable response. Pro-inflammatory events should dominate over anti-inflammatory ones in this scenario. This review focuses on how ionizing radiation modulates inflammatory events in benign inflammatory and in malign diseases. A special focus is set on the role of tumor infiltrating lymphocytes and macrophages as biomarkers to predict treatment response and anti-tumor immunity and on mechanisms implicated in the anti-inflammatory effects of low-dose radiation therapy.	
19. Schlagwörter Entzündung, ionisierende Strahlung, Immun-Biomarker, Tumor-infiltrierende Lymphozyten, Tumor-assoziierte Makrophagen, niedrig-dosierte Strahlentherapie	
20. Verlag Elsevier Publisher Ltd	21. Preis

Schlussbericht

Zuwendungsempfänger Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Klinik für Strahlentherapie und Onkologie Theodor-Stern-Kai 7 60529 Frankfurt am Main	Förderkennzeichen: 16EX1021J
Vorhabensbezeichnung Spitzencluster m4, Verbund Personalisierte Medizin: Bestimmung von Immun- und Tumorparametern im Serum von Tumorpatienten (PM6e)	
Laufzeit des Vorhabens 01.07.2010 – 30.03.2015	
Berichtszeitraum 01.07.2010 – 30.03.2015	

I. Kurze Darstellung

1. Aufgabenstellung

Ein wesentliches klinisches Problem in der Behandlung von Tumorerkrankungen stellt das individuell unterschiedliche Therapieansprechen der Patienten dar. Dabei werden als zu Grunde liegende Faktoren eine genetische Heterogenität der Tumoren, unterschiedliche Genexpression, das Tumormikromilieu und der Status des Immunsystems angesehen. Kenntnisse über diese Faktoren sind somit eine unabdingbare Voraussetzung für eine Individualisierung der Krebstherapie. Ziel des Verbund-Forschungsvorhabens PM6 war die Entwicklung von nicht-invasiven Detektionsmethoden für die tumorrelevanten molekularen Marker Hitzeschockprotein 70 (Hsp70: Teilprojekt Multhoff), High-Mobility-Group-Protein B1 (HMGB1) und AnnexinA5 (Teilprojekt Gaip1). Den Schwerpunkt des Teilprojektes PM6e stellte der Nachweis des Apoptose-Inhibitors Survivin in Tumoren und im Serum von Patienten verschiedenster Tumorentitäten dar. Damit sollte eine individuelle Prädiktion des Therapieansprechens auf eine kombinierten Radiochemotherapie und ein möglichst engmaschiges Monitoring des Therapieverlaufs ermöglicht werden. Darüber hinaus war es Ziel des Projektes, Voraussetzungen für einen späteren Einsatz von Nanostrukturierten Partikeln (NCap) zu erarbeiten, um Survivin-Antagonisten mittels zielgerichteter Modifikation der NCap vermehrt in das Tumorgewebe einzubringen, und die funktionelle Charakterisierung einer radiosensibilisierenden Wirkung der NCap.

2. Voraussetzungen

Eine Voraussetzung für die Durchführung des Verbundprojektes war die jahrelange Zusammenarbeit der Projektpartner auf dem Gebiet der Identifizierung von Tumorbiomarkern, wobei die individuelle Expertise auf unterschiedlichen tumorrelevanten Faktoren der Stressantwort, Apoptose-Regulation und des Immunsystems lag. Die Partner haben im Rahmen des Projektes jährlich mindestens 2 Treffen und eine Reihe von Telefonkonferenzen durchgeführt. Darüber hinaus fanden Treffen der Projektpartner neben den regelmäßigen m4 Treffen mindestens 1x jährlich auf nationalen/internationalen Konferenzen statt, so dass ein reger Austausch der Projektmitglieder gewährleistet war.

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

Für die Besprechung der einzelnen Arbeitsschritte, des Projektzeitplans und Entwicklung der Meilensteine fand ein konsolidierendes Treffen in München statt, bei dem auch die zu untersuchenden Tumorentitäten festgelegt wurden. Dieser Plan sowie eventuelle Abweichungen wurden in regelmäßigen Telefonkonferenzen diskutiert und Änderungen besprochen. Die erhobenen Daten wurden in individuellen und gemeinsamen wissenschaftlichen Arbeiten in international-renommierten Journalen regelmäßig publiziert.

4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde

- Wesentliche Voraussetzung für die Arbeiten waren eigene Vorarbeiten zur prognostischen und prädiktiven Relevanz des Apoptose-Inhibitors Survivin für das Therapieansprechen und den klinischen Verlauf bei Patienten unterschiedlicher Tumorentitäten, einschließlich des Rektum-, Anal- und Blasenkarzinoms. Darüber hinaus konnte von der Arbeitsgruppe gezeigt werden, dass Survivin einen Strahlenresistenzfaktor darstellt, dessen therapeutische Hemmung zu einer signifikanten Strahlensensibilisierung unterschiedlicher Tumorzellen *in vitro* und im Tiermodell führt. Survivin kann entsprechend als vielversprechender prognostischer und prädiktiver Marker und Zielstruktur einer molekular zielgerichteten Therapie angesehen werden (1, 2, 4, 6).
- Die medizinische Fachliteratur wurde über die medizinische Datenbank PubMed ([www. PubMed.com](http://www.PubMed.com); NCBI: National Center for Biotechnology Information) und entsprechende Online-Zugänge der Zeitschriften durch die Universitätsbibliotheken in Frankfurt bezogen. Zudem wurden internationale Tagungen besucht, um auf dem neusten Stand der Entwicklungen zu sein.

5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Im Rahmen der Laufzeit des Konsortiums wurden eine Reihe von Kontakten zu Biotechnologie-Firmen geknüpft, dabei erfolgte in der ersten Förderperiode eine Zusammenarbeit mit der Firma GeneArt/Life Technologies GmbH, Regensburg, zur Herstellung spezifischer Fab-Antikörper. Eine Kooperation mit der Firma NanoScape GmbH, München zur Bereitstellung nanostrukturierter Partikel wurde über den gestellten Aufstockungsantrag realisiert.

II. Eingehende Darstellung

1. Erzielte Ergebnisse

Im Rahmen des m4 Projektes sollten nicht-invasive Verfahren entwickelt werden, die es ermöglichen, Biomarker im Blut von Tumorpatienten zu identifizieren und zu quantifizieren. Die dabei untersuchten Kandidaten waren das Hitzeschockprotein 70 (Hsp70), HMBG1, Annexin A5 und im Rahmen des Teilprojektes der Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Goethe-Universität Frankfurt am Main, der Faktor Survivin. Dazu wurden für die Untersuchungen während der Laufzeit des Projektes Serum-/Plasmabanken von Patienten unterschiedlicher Tumorentitäten und von gesunden Probanden erstellt, mit den Projektpartnern ausgetauscht und hinsichtlich der Markerexpression untersucht.

Ein engmaschiges Monitoring der Survivinexpression während der Therapie sollte Aussagen über das Ansprechen der Patienten liefern. Entsprechend sollte eine nicht-invasive Detektionsmethode für Survivin etabliert und validiert werden. Die Bestimmung von Survivin aus Serumproben von Patienten wurde im Rahmen des Projektes sowohl mittels kommerziell erhältlicher ELISAs (Firmen R&D, Abcam), als auch durch die Etablierung eigener hoch-sensitiver Sandwich-ELISAs optimiert. Dabei erwiesen sich, trotz des Misserfolgs einer Bereitstellung eines Antikörpers durch die Firma Geneart, das individuell etablierte Testsystem als deutlich sensitiver als die kommerziellen Assays. Dabei lag der Detektionsbereich im Bereich von 15 pg/ml bis 2 ng/ml Survivin im Vergleich zu 30 pg/ml bis 2 ng/ml Survivin bei kommerziellen Kits. Während der Testphase zeigte sich jedoch, dass bei einer Vielzahl Blutproben sowohl von Patienten als auch von Normalspendern die Survivinkonzentration unterhalb der Nachweisgrenze der Testsysteme lag. Aufgrund der geringen Survivinkonzentrationen im Serum der Patienten wurde deshalb in unserer Arbeitsgruppe eine Survivin-spezifischen Real-Time PCR aus EDTA-Blut etabliert und validiert. Mit Hilfe der optimierten Real-Time PCR gelang schließlich der Nachweis und die Quantifizierung von

Survivin-mRNA aus Blut von Patientenproben auch bei sehr geringen Konzentrationen. Weiterhin wurden klinische Parameter und der Krankheitsverlauf der Patienten erfasst und mit den Survivin-Expressionswerten korreliert. Diese Arbeiten werden weitergeführt, um eine ausreichend große Patientenanzahl und eine genügend lange Nachbeobachtungszeit für die endgültige Analyse zu gewährleisten.

Survivin wird aufgrund einer erhöhten Expression in fast allen malignen Zellen bei gleichzeitig sehr geringer Expression in Normalzellen sowie seiner Strahlen- und Chemoresistenz-vermittelnden Eigenschaften als vielversprechende Zielstruktur für eine multimodale Tumorthherapie angesehen (1, 2, 4, 6). Im Rahmen eines Aufstockungsantrags sollte deshalb ein innovativer Ansatz einer gegen Survivin zielgerichteten molekularen Therapie etabliert werden. Dazu wurden verschiedene kolorektale Tumorzellen mit einer gegen Survivin gerichteten siRNA behandelt und sowohl das klonogene Überleben nach Bestrahlung mit Hilfe eines die *in vivo*-Situation besser widerspiegelnden 3-dimensionalen Überlebensassays, die Apoptoserate, Zellzyklusverteilung, Migration und Invasion der Tumorzellen mit Kontrollzellen verglichen (8). Dabei zeigte sich eine signifikante Strahlensensibilisierung, verbunden mit einer erhöhten Anzahl residueller DNA-Schäden, eine verminderte Migration und eine signifikant verringerte Invasion von vier verschiedenen kolorektalen Tumorzellen nach Survivin-Depletion unabhängig von Apoptose und Zellzyklus. In weiteren Versuchen konnte die exosomale Sekretion und Aufnahme des extrazellulär vorliegenden Proteins durch andere Tumorzellen gezeigt werden. Exosomales Survivin führte zudem zu einem erhöhten zellulären Überleben nach Bestrahlung und einer verbesserten Reparatur strahleninduzierter DNA-Doppelstrangbrüche. Zur Optimierung des spezifischen Transports von Survivin-Antagonisten an Tumorzellen wurde zudem die effiziente Aufnahme von mit dem cmHsp70.1 Antikörper-gekoppelten (Projektpartner G. Multhoff, Teilprojekt PM6c) HSA-Nanopartikeln durch verschiedene Tumorzelllinien getestet. Dabei zeigte sich eine verbesserte Inkorporation (Glioblastom, kolorektales Karzinom) im Vergleich zu IgG-Kontroll-gekoppelten Nanopartikeln. Folgerichtig resultierte die Beladung der cmHsp70.1 Oberflächen-gekoppelten Nanopartikel mit gegen Survivin gerichteter *small hairpin* RNA (shRNA) in einer stärkeren Inhibition der Survivin-Expression und Strahlensensibilisierung sowohl von kolorektalen Tumor- als auch Glioblastomzellen (7).

Parallel dazu wurden Survivin Antagonisten (*small molecule* Inhibitor YM155) vom Projektpartner NanoScape hergestellt. Der Vergleich dieser Substanz hinsichtlich der Survivin-Hemmung in Western Blot und Koloniebildungsassays mit kommerziell erhältlichem YM155 in Tumorzellen verschiedener Entitäten zeigte eine äquivalente Wirksamkeit. Diese Survivin-Antagonisten wurden daraufhin in neuartige nanostrukturierte NCap Partikel vom Projektpartner verpackt und mit den vom Projektpartner Multhoff etablierten cmHsp70.1 Antikörper gekoppelt. Zunächst wurde mikroskopisch die Aufnahme verschiedener Chargen der NCap-Partikel in sowohl ungelabeltem, unbeladenem Zustand als auch nach Beladung mit dem Survivin-Antagonisten sowie mit und ohne Kopplung des tumorspezifischen cmHsp70.1 Antikörper (Projektpartner Multhoff und Gaipi) durch verschiedene Tumorzellen (Glioblastom, kolorektales Karzinom) verglichen. Dabei zeigte sich eine effektive Aufnahme sowohl ungelabelter, unbeladener als auch mit Survivin-Antagonisten beladener und Oberflächen-gekoppelter Partikel. Mittels eines 3D Überlebensassays wurden sowohl der Einfluss der verschiedenen Partikelpräparationen auf das basale Überleben von verschiedenen Tumorzelllinien als auch die Wirksamkeit in Kombination mit Bestrahlung getestet. Hier zeigte sich insbesondere eine gute Verträglichkeit der unbeladenen NCap-Partikel ohne Toxizität auch bei sehr hohen Konzentrationen. Dieses Ergebnis ist im Hinblick auf eine spätere Anwendung der Partikel sowohl *in vivo* im Tiermodell als auch im Patienten hochrelevant. Die Behandlung verschiedener Tumorzellen mit YM155-Nanopartikeln resultierte dagegen sowohl in einer konzentrationsabhängig verminderten Survivin-Expression, einem verminderten basalen Überleben als auch in einer Strahlensensibilisierung, während sowohl die effiziente Beladung der NCap Partikel als auch die Oberflächenkopplung mit cmHsp70.1 im Hinblick auf zukünftige *in vivo* Untersuchungen einer Optimierung über die Laufzeit des Projektes hinaus bedürfen.

2. Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere der Verwertbarkeit der Ergebnisse und der Erfahrungen

Der Apoptose-Inhibitor Survivin besitzt ein hohes Potential als prognostischer/prädiktiver Marker bei einer Vielzahl von Tumorentitäten und Survivin-Antagonisten werden derzeit in Phase I/II klinischen Studien auf ihre Wirksamkeit geprüft. Da die ersten Daten dieser Studien als vielversprechend angesehen werden, kann von einem zunehmenden Bedarf an routinemäßig durchzuführenden Testsystemen zum Nachweis von Survivin ausgegangen werden. Dies könnte sowohl prätherapeutisch für die Auswahl maximal profitierender Patienten als auch für eine Therapieverlaufskontrolle von hohem Nutzen sein und rasch auf andere Tumorarten übertragen werden. Trotz wesentlicher Fortschritte in der Entwicklung molekular zielgerichteter Therapien und deren Wirkstoffe stellt eine tumorspezifische Anreicherung und Freisetzung in der Tumorzelle noch eine technische und klinische Herausforderung dar. Eine Möglichkeit bietet in diesem Zusammenhang die Etablierung von nanopartikulären Trägersystemen dar. Diese Partikel können über spezifische Oberflächenkopplung z.B. mit tumorspezifischen Antikörpern gegen die membranständige Form von Hsp70 zu einer Akkumulation der Wirksubstanz und Steigerung der Effektivität führen. Entsprechend ist geplant weitere Forschungsanträge einzureichen, um eine Survivin-basierte Therapie mit Hilfe von tumorspezifischen Oberflächen-gekoppelter nanopartikulären Trägersystemen zu validieren und insbesondere im Tiermodell in Kombination mit einer hochpräzisen Bestrahlungsvorrichtung für Kleintiere hinsichtlich einer verbesserten Tumorkontrolle zu testen. Dabei sollen verschiedene tumorspezifische Oberflächenmoleküle sowie Survivin-Antagonisten in Kooperation mit bereits etablierten und neuen Projektpartnern getestet werden. Diese Studien sollen langfristig zu einer verbesserten Tumorthherapie beitragen.

3. Während der Durchführung des Vorhabens dem Zuwendungsempfänger bekannt gewordene Fortschritte auf diesem Gebiet bei anderen Stellen

Während der kompletten Laufzeit des Projektes wurden keine Informationen von Dritter Seite bekannt (Publikationen, Kongressbeiträge), die einen erfolgreichen Fortschritt und Abschluss des Projektes gefährden hätten können.

4. Erfolgte oder geplante Veröffentlichung der Ergebnisse

Die Ergebnisse des Teilprojektes und der Kooperation mit den anderen Projektpartnern sind in insgesamt 14 Manuskripten zusammengefasst und publiziert worden, die in den entsprechenden Berichtsblättern dargestellt sind (siehe separate Anlage). Weitere gemeinsame Arbeiten sind für die Zukunft geplant.

(III. Kurzfassung des Schlussberichts)

Ein Problem der Tumorbehandlung stellt das individuell in weiten Grenzen variierende Ansprechen der Patienten auf eine Therapie mit Chemo- und Radiotherapie dar. Biologische Indikatoren für das Ansprechverhalten sind daher von hohem klinischem Interesse. Im Rahmen des Verbund-Forschungsvorhabens wurden nicht-invasive Detektionsmethoden für die tumorrelevanten Marker Hitzeschockprotein 70 (Hsp70), High-Mobility-Group-Protein B1 (HMGB1), AnnexinA5 und für den Apoptose-Inhibitor Survivin etabliert und in unterschiedlichen Tumorentitäten getestet. Dabei erwies sich insbesondere die Detektion von liposomalen Hsp70 Protein als vielversprechendes System (10, 12), während ein Nachweis von Survivin trotz wesentlicher Steigerung der Sensitivität des ELISA-Nachweissystems nur bedingt möglich war. Dies gelang jedoch durch den Einsatz einer hochspezifischen PCR-Reaktion. Ein leicht anzuwendendes Nachweisverfahren kann langfristig zur Selektion geeigneter Patienten und zur Verlaufskontrolle zielgerichteter Therapiestrategien bei einer Vielzahl von Tumorentitäten eingesetzt werden. Zudem stellen

valide und etablierte Biomarker, insbesondere bei selektiver Überexpression im Tumorgewebe, sinnvolle Faktoren einer molekular zielgerichteten Tumorthherapie dar. Daher richten sich Hoffnungen für die Verbesserung des individuellen Therapieerfolges auf neuartige multimodale Konzepte unter Einbeziehung von sog. „targeted therapy“ Optionen und einer Steigerung der Tumorselektivität und Effektivität durch nanostrukturierte Trägersysteme (Nanopartikel: NP). Im Rahmen des Projektes wurden dazu Grundlagen geschaffen, um Survivin-Antagonisten über unterschiedliche Arten von NP und Kopplung beispielsweise mit Hsp70-spezifischen Antikörpern gezielter in Tumorzellen einzubringen.

(IV. Berichtsblatt / Publikationen)

In Rahmen des Projektes sind folgende Arbeiten mit Benennung des BMBF als Förderinstrument publiziert worden.

1. Sprenger T, Rödel F, Beissbarth T, Conradi L, Rothe H, Homayounfar K, Wolff H, Ghadimi M, Yildirim M, Becker H, Rödel C, Liersch T. Failure of down-regulation of Survivin expression following neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer is associated with distant metastases and shortened survival. *Clin Cancer Res* 2011;17:1623-31. Geteilte Erstautorenschaft
2. Rödel F, Reichert S, Sprenger T, Gaipf US, Mirsch J, Liersch T, Fulda S, Rödel C. The role of survivin for radiation oncology: moving beyond apoptosis Inhibition. *Curr Med Chem* 2011;18:191-9
3. Reichert S, Reinboldt V, Hehlhans S, Efferth T, Rödel C, Rödel F. A radiosensitizing effect of artesunate in glioblastoma cells is associated with a downregulation of the inhibitor of apoptosis protein survivin. *Radiother Oncol* 2012;103:394-401.
4. Rödel F, Sprenger T, Kaina B, Liersch T, Rödel C., Fulda S, Hehlhans S. Survivin as a prognostic/predictive molecular marker and therapeutic target in cancer therapy. *Curr Med Chem* 2012,19,3679-88.
5. Frey B, Stache C, Schulz K, Rubner Y, Sieber R, Semrau S, Rödel F, Fietkau R, Gaipf US. Combined treatment of human colorectal tumor cell lines with chemotherapeutic agents and ionizing irradiation can in vitro induce tumor cell death forms with immunogenic potential. *J Immunotox* 2012;9:301-13.
6. Fraunholz I, Rödel C, Distel L, Kohler D, Falk S, Rödel F. High survivin expression as a risk factor in patients with anal carcinoma treated with concurrent chemoradiotherapy, *Radiat Oncol*. 2012;7:88.
7. Gaca S, Reichert S, Multhoff G, Hehlhans S, Botzler K, Rödel C, Kreuter J, Rödel F. Targeting and radiosensitization of glioblastoma cells by cmHsp70.1-antibody coated and survivin miRNA plasmid-loaded nanoparticles. *J Control Release* 2013;172:201-206.
8. Hehlhans S, Petraki C, Reichert S, Cordes N, Rödel C, Rödel F. Double targeting of Survivin and XIAP radiosensitizes 3D grown human colorectal tumor cells and decreases migration. *Radiother Oncol* 2013;108:32-39.
9. Gaipf US, Multhoff G, Scheithauer H, Lauber K, Hehlhans S, Frey B, Rödel F. Kill and spread the word: Stimulation of anti-tumour immune responses in the context of radiotherapy. *Immunotherapy* 2014;6:597-610.
10. Breuninger S, Erl J, Knape C, Bayer C, Thorsteinsdottir J, Gaipf US, Rödel F, Multhoff G. Quantitative analysis of liposomal Hsp70 in the blood of tumor patients using a novel lipHsp70 ELISA. *J Clin Cell Immunol* 2014;5:264
11. Rödel F, Frey B, Multhoff G, Gaipf U. Contribution of the immune system to non-targeted effects of ionizing radiation. *Cancer Lett* 2015;356:105-13.

12. Specht H, Ahrens N, Blankenstein C, Duell T, Fietkau R, Gaipl U, Günther C, Gunther S, Habl G, Hautmann H, Hautmann M, Huber R, Molls M, Offner R, Rödel C, Rödel F, Schuetz M, Combs S, Multhoff G. Heat shock protein 70 (Hsp70) peptide activated Natural Killer (NK) cells for the treatment of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) after radiochemotherapy – from preclinical studies to a clinical phase II trial. *Front Immunol* 2015;6:162.
13. Hehlhans S, Oppermann J, Reichert S, Fulda S, Rödel C, Rödel F. The SMAC mimetic BV6 sensitizes colorectal cancer cells to ionizing radiation by interfering with DNA repair processes and enhancing apoptosis. *Radiat Oncol* 2015;10:198.
14. Frey B, Hehlhans S, Rödel F, Gaipl U. Modulation of inflammation by low and high doses of ionizing radiation – implications for benign and malign diseases. *Cancer Lett* 2015. Epub ahead of print.

Frankfurt am Main, 24.09.2015



Prof. Dr. Franz Rödel

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN	2. Berichtsart (Schlussbericht oder Veröffentlichung) Schlussbericht
3. Titel Schlussbericht zum Spitzencluster m4, Verbund Personalisierte Medizin: Bestimmung von Immun- und Tumorparametern im Serum von Tumorpatienten (PM6e)	
4. Autor(en) [Name(n), Vorname(n)] Prof. Dr. rer. nat. Franz Rödel	5. Abschlussdatum des Vorhabens 31. 03. 2015
	6. Veröffentlichungsdatum
	7. Form der Publikation Schlussbericht
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Klinik für Strahlentherapie und Onkologie Theodor-Stern-Kai 7 60529 Frankfurt am Main	9. Ber. Nr. Durchführende Institution
	10. Förderkennzeichen 16EX1021
	11. Seitenzahl 9
12. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn	13. Literaturangaben 14
	14. Tabellen
	15. Abbildungen
16. Zusätzliche Angaben	
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum) Projektträger VDI/VDE Innovation + Technik GmbH Steinplatz 1 10623 Berlin 24.09. 2015	
18. Kurzfassung Ein Problem der Tumorbehandlung stellt das individuell in weiten Grenzen variierende Ansprechen der Patienten auf eine Therapie mit Chemo- und Radiotherapie dar. Biologische Indikatoren für das Ansprechverhalten sind daher von hohem klinischem Interesse. Im Rahmen des Verbund-Forschungsvorhabens wurden nicht-invasive Detektionsmethoden für die tumorrelevanten Marker Hitzeschockprotein 70 (Hsp70), High-Mobility-Group-Protein B1 (HMGB1), AnnexinA5 und für den Apoptose-Inhibitor Survivin etabliert und in unterschiedlichen Tumorentitäten getestet. Dabei erwies sich insbesondere die Detektion von liposomalem Hsp70 Protein als vielversprechendes System (10, 12), während ein Nachweis von Survivin trotz wesentlicher Steigerung der Sensitivität des ELISA-Nachweissystems nur bedingt möglich war. Dies gelang jedoch durch den Einsatz einer hochspezifischen PCR-Reaktion. Ein leicht anzuwendendes Nachweisverfahren kann langfristig zur Selektion geeigneter Patienten und zur Verlaufskontrolle zielgerichteter Therapiestrategien bei einer Vielzahl von Tumorentitäten eingesetzt werden. Zudem stellen valide und etablierte Biomarker, insbesondere bei selektiver Überexpression im Tumorgewebe, sinnvolle Faktoren einer molekular zielgerichteten Tumortherapie dar. Daher richten sich Hoffnungen für die Verbesserung des individuellen Therapieerfolges auf neuartige multimodale Konzepte unter Einbeziehung von sog. „targeted therapy“ Optionen und einer Steigerung der Tumor- selektivität und Effektivität durch nanostrukturierte Trägersysteme (Nanopartikel: NP). Im Rahmen des Projektes wurden dazu Grundlagen geschaffen, um Survivin-Antagonisten über unterschiedliche Arten von NP und Kopplung beispielsweise mit Hsp70-spezifischen Antikörpern gezielter in Tumorzellen einzubringen.	
19. Schlagwörter Biomarker, nicht-invasive Detektion, Prädiktion, Therapiemonitoring, Survivin, Nanopartikel, zielgerichtete Tumortherapie.	
20. Verlag .	21. Preis

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN 1078-0432	2. Berichtsart (Schlussbericht oder Veröffentlichung) Veröffentlichung
3. Titel Failure of down-regulation of Survivin expression following neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer is associated with distant metastases and shortened survival	
4. Autor(en) [Name(n), Vorname(n)] Sprenger Thilo ¹ , Rödel Franz ⁵ , Beissbarth Tim ² , Conradi Lena-Christin ¹ , Rothe Hilka ³ , Homayounfar Kia ¹ , Wolff Hendrik A ⁴ , Ghadimi Michael ¹ , Yildirim Mujdat ⁵ , Becker Heinz ¹ , Rödel Claus ⁵ , Liersch Torsten ¹	5. Abschlussdatum des Vorhabens 31. 03. 2015
	6. Veröffentlichungsdatum 03. 2011
	7. Form der Publikation Originalarbeit
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) ¹ Klinik für Allgemeine und Viszeralchirurgie, ² Institut für medizinische Statistik, ³ Institut für Pathologie, ⁴ Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Göttingen, Göttingen; ⁵ Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main	9. Ber. Nr. Durchführende Institution
	10. Förderkennzeichen 01EX1021
	11. Seitenzahl 8
12. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn	13. Literaturangaben 34
	14. Tabellen 3
	15. Abbildungen 3
16. Zusätzliche Angaben	
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum) Clinical Cancer Research 2011; Volumen 17; Seiten 1623-1631.	
18. Kurzfassung Purpose: Valid molecular markers need to be implemented in clinical trials to fulfill the demand of a risk-adapted and more individualized multimodal therapy of locally advanced primary rectal cancer. In this study, the expression of the inhibitor-of-apoptosis (IAP) protein survivin was evaluated in pretreatment biopsies and corresponding posttreatment resection specimens, and was correlated to histopathological tumor characteristics and clinical follow-up. Patients and methods: One hundred sixteen patients with stage II/III rectal cancer treated with 5-FU-based neoadjuvant radiochemotherapy (RCT) at a single university medical centre within the German Rectal Cancer Trials were investigated. Survivin expression in pretreatment biopsies and surgical resection specimens were determined by immunohistochemistry by two independent institutions and correlated with histopathologic parameters, tumor recurrences, disease-free (DFS), and overall cancer-specific survival (CSS). Results: In pretreatment biopsies, a higher survivin expression correlated with advanced ypT (P = 0.026) and ypUICC (P = 0.05) stage as well as DFS (P = 0.038) after preoperative RCT. High posttreatment survivin levels were associated with advanced ypT stage (P = 0.03) and residual lymph node metastases (P = 0.04). Moreover, neoadjuvant RCT resulted in a significant downregulation of survivin expression (P < 0.0001). A failure of RCT-induced downregulation was associated with development of distant metastases (P = 0.0056) and cancer-related death (P = 0.026), and correlated significantly with DFS (P = 0.011*/0.02**) and CSS (P = 0.0017*/0.01**) in uni-* and multivariate** analyses. Conclusions: Survivin expression displays a marker with prognostic utility in rectal cancers. These results underline the potential of survivin to monitor individual response to RCT and encourage anti-survivin strategies in multimodal rectal cancer therapy within future randomized clinical trials.	
19. Schlagwörter Inhibitor of Apoptosis Proteine, neoadjuvante Therapie, Prognose, Radiotherapie, Rektumkarzinom	
20. Verlag AACR American Association for Cancer Research	21. Preis

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN 1875-533X / 0929-8673	2. Berichtsart (Schlussbericht oder Veröffentlichung) Veröffentlichung
3. Titel The role of survivin for radiation oncology: moving beyond apoptosis inhibition	
4. Autor(en) [Name(n), Vorname(n)] Rödel Franz ¹ ; Reichert Sebastian ¹ ; Sprenger Thilo ² ; Gaipl, Udo S ³ ; Mirsch Johanna ¹ , Liersch Torsten ² , Fulda Simone ⁴ , Rödel Claus ¹	5. Abschlussdatum des Vorhabens 31. 03. 2015
	6. Veröffentlichungsdatum 02. 2011
	7. Form der Publikation Übersichtsarbeit
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) ¹ Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Universität Frankfurt am Main, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main; ² Klinik für Allgemeine und Viszeralchirurgie, Universität Göttingen, Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen; ³ Klinik für Radio-onkologie, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Universitätsstraße 27, 91054 Erlangen; ⁴ Institut für Experimentelle Tumorforschung in der Pädiatrie, Universität Frankfurt am Main, Komturststraße 3a, 60528 Frankfurt am Main	9. Ber. Nr. Durchführende Institution
	10. Förderkennzeichen 01EX1021
	11. Seitenzahl 8
12. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn	13. Literaturangaben 119
	14. Tabellen 0
	15. Abbildungen 2
16. Zusätzliche Angaben	
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum) Current Medicinal Chemistry 201; Volume 18; pages 191-99.	
18. Kurzfassung Alterations in the expression of apoptosis-related proteins, like the inhibitor of apoptosis (IAP) protein family, display a pivotal pathway by which cancer cells acquire resistance to therapeutic treatment. Among this family, survivin, the smallest and structural unique member, deserves growing attention due to its universal over-expression in human tumors, and its prominent role in disparate networks of cellular division, intracellular signaling and apoptosis. Several preclinical studies have demonstrated that targeting survivin expression by the use of small interfering RNAs, dominant negative mutants, antisense-oligonucleotides and small molecule repressors sensitized tumor cells towards chemotherapy and irradiation and reduced tumor growth potential. Due to these properties, survivin has been proposed as a molecular target for anticancer therapies. Recent studies further revealed that radio-sensitization achieved by survivin inhibition seems to be multifaceted and involves caspase-dependent and caspase-independent mechanisms. In general, an enhanced rate of apoptosis, and pronounced cell cycle arrest have been observed. More recently, a hampered DNA-damage response has been noted, indicating a distinct role of the protein in radiation-induced double strand break repair. These properties were linked to a nuclear import and physical interrelationship with members of the DNA-DSB repair machinery such as phospho-histone H2AX and DNA dependent Protein Kinase (DNA-PKcs). The applicability of survivin-driven strategies in clinical practice is currently under investigation as the first survivin inhibitors successfully entered phase I/II trials. Although these trials do not include radiation therapy at present, survivin inhibitors may represent a novel type of molecular antagonists to improve the effectiveness of radiation therapy or chemoradiotherapy.	
19. Schlagwörter Apoptose, Caspasen, DNA-Reparatur, Radioonkologie, Strahlensensibilisierung, Survivin	
20. Verlag Bentham Science Publishers Ltd.	21. Preis

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN 1879-0887	2. Berichtsart (Schlussbericht oder Veröffentlichung) Veröffentlichung
3. Titel A radiosensitizing effect of artesunate in glioblastoma cells is associated with a diminished expression of the inhibitor of apoptosis protein survivin	
4. Autor(en) [Name(n), Vorname(n)] Reichert Sebastian ¹ , Reinboldt Vera ¹ , Hehlhans Stephanie ¹ , Efferth Thomas ² , Rödel Claus ¹ , Rödel Franz ¹	5. Abschlussdatum des Vorhabens 31. 03. 2015
	6. Veröffentlichungsdatum 09. 2012
	7. Form der Publikation Originalarbeit
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) ¹ Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Universität Frankfurt am Main; ² Institut für Pharmazeutische Biologie, Universität Mainz	9. Ber. Nr. Durchführende Institution
	10. Förderkennzeichen 01EX1021
	11. Seitenzahl 7
12. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn	13. Literaturangaben 48
	14. Tabellen 2
	15. Abbildungen 5
16. Zusätzliche Angaben	
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum) Radiotherapy and Oncology 2012; Volumen 103; Seiten 394-401.	
18. Kurzfassung Background and purpose: Novel strategies to overcome an irradiation resistant phenotype may help to increase therapeutic efficacy in glioblastoma multiforme. The present study aimed to elucidate radiation sensitizing properties of artesunate, a semi synthetic derivate of artemisinin and to assess factors involved in this effect. Materials and methods: LN229 and U87MG cells were treated with various concentrations of artesunate and radiation response was determined by a colony forming assay. Cell numbers, apoptosis induction, cell cycle distribution, and DNA repair following combined modality treatment were monitored by MTT-, caspase 3/7 assay, cytofluorometry, and gamma-H2AX foci formation. Expression of survivin, survivin-GFP fusion protein, XIAP, cellular (c)IAP1 and cIAP2 was monitored by Western immunoblotting. Results: Treatment of glioma cells with artesunate and irradiation resulted in an increased apoptotic fraction, pronounced G2/M arrest and increased DNA damage as demonstrated by an elevated amount of gamma-H2AX foci/nucleus. Incubation with artesunate lowers survivin expression in a time and dose-dependent manner, whereas expression of XIAP, cIAP1 and cIAP2 was not affected. In clonogenic assays, treatment with artesunate revealed a significantly reduced surviving fraction, whereas stable over expression of a survivin-GFP protein reversed artesunate-mediated radiosensitization. Conclusion: Artesunate selectively down regulates survivin that contributes to a radiosensitization of glioma cells by an increased induction of apoptosis, cell cycle arrest, and a hampered DNA damage response.	
19. Schlagwörter Apoptose, Caspasen, DNA-Reparatur, Radioonkologie, Strahlensensibilisierung, Survivin	
20. Verlag Elsevier Publishers Ltd.	21. Preis

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN 1879-0887 / 0929-8673	2. Berichtsart (Schlussbericht oder Veröffentlichung) Veröffentlichung
3. Titel Survivin as a prognostic/predictive marker and molecular target in cancer therapy	
4. Autor(en) [Name(n), Vorname(n)] Rödel Franz ¹ , Sprenger Thilo ² , Kaina Bernd ³ , Liersch Torsten ² , Rödel Claus ¹ , Fulda Simone ⁴ , Hehlhans Stephanie ¹	5. Abschlussdatum des Vorhabens 31. 03. 2015
	6. Veröffentlichungsdatum 09. 2012
	7. Form der Publikation Übersichtsarbeit
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) ¹ Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Universität Frankfurt am Main, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main; ² Klinik für Allgemeine und Viszeralchirurgie, Universität Göttingen, Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen, ³ Institut für Toxikologie, Universityätsmedizin Mainz, Obere Zahlbacher Straße 67, 55131 Mainz; ⁴ Institut für Experimentelle Tumorforschung in der Pädiatrie, Universität Frankfurt am Main, Komturstraße 3a, 60528 Frankfurt am Main	9. Ber. Nr. Durchführende Institution
	10. Förderkennzeichen 01EX1021
	11. Seitenzahl 9
12. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn	13. Literaturangaben 149
	14. Tabellen 1
	15. Abbildungen 1
16. Zusätzliche Angaben	
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum) Current Medicinal Chemistry 2012; Volume 19, pages 3679-3688.	
18. Kurzfassung Evasion from apoptotic cell death is reported to be a pivotal mechanism by which tumor cells acquire resistance to therapeutic treatment. Targeting the apoptotic pathways may constitute a promising strategy to counteract therapy resistance and to resensitize cancer cells. Expression of survivin, the smallest and structurally unique member of the inhibitor of apoptosis protein (IAP) family, has been shown to be associated with poor clinical outcome, more aggressive clinicopathologic features and resistance to both, conventional chemo and radiation therapy. Moreover, survivin detection in cancer tissue, in circulating tumor cells and in patient's serum has prognostic and predictive relevance and may display a prerequisite for marker based molecular therapies. Indeed, due to its universal over expression in malignant tissue, and its prominent role at disparate networks of cellular division, intracellular signaling, apoptosis and adaption to unfavorable surroundings, survivin has been shown to be a suitable target for a targeted therapy. The applicability of survivin driven strategies in clinical practice is currently under investigation as the first survivin antagonists (small molecule inhibitors, antisense oligonucleotides and immunotherapy) successfully entered phase I/II trials. Taken together, these data provide a rationale for the implementation of both, survivin as a molecular diagnostic tool and survivin targeted therapies, within future clinical practice.	
19. Schlagwörter IAP, Survivin, Prognostischer/prädiktiver Marker, Tumortherapie	
20. Verlag Bentham Science Publishers Ltd.	21. Preis

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN 1547-6901 / 1547-691X	2. Berichtsart (Schlussbericht oder Veröffentlichung) Veröffentlichung
3. Titel Combined treatment of human colorectal tumor cell lines with chemotherapeutic agents and ionizing irradiation can in vitro induce tumor cell death forms with immunogenic potential	
4. Autor(en) [Name(n), Vorname(n)] Frey Benjamin ¹ , Stache Christina ^{1,2} , Rubner Yvonne ¹ , Werthmöller Nina ¹ , Schulz Kathrin ¹ , Sieber Renate ¹ , Semrau Sabine ¹ , Rödel Franz ³ , Fietkau Rainer ¹ , and Gaipf Udo S ¹	5. Abschlussdatum des Vorhabens 31. 03. 2015
	6. Veröffentlichungsdatum 06. 2012
	7. Form der Publikation Originalarbeit
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) ¹ Klinik für Radioonkologie, Universitäts-Klinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen; ² Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Goethe-Universität Frankfurt am Main, Frankfurt am Main.	9. Ber. Nr. Durchführende Institution
	10. Förderkennzeichen 01EX1021
	11. Seitenzahl 13
12. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn	13. Literaturangaben 60
	14. Tabellen 1
	15. Abbildungen 7
16. Zusätzliche Angaben	
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum) Journal of Immunotoxicology 2012; Volumen 9; Seiten 301–313.	
18. Kurzfassung Chemotherapeutic agents (CT) and ionizing radiation (X-ray) induce DNA damage and primarily aim to stop the proliferation of tumor cells. However, multimodal anti-cancer therapies should finally result in tumor cell death and, best, in the induction of systemic anti-tumor immunity. Since distinct therapy-induced tumor cell death forms may create an immune activating tumor microenvironment, this study examined whether sole treatment with CT that are used in the therapy for colorectal cancer or in combination with X-ray result in colorectal tumor cell death with immunogenic potential. 5-Fluorouracil (5-FU), Oxaliplatin (Oxp), or Irinotecan (Irinotecan) in combination with X-ray were all potent inhibitors of colorectal tumor cell colony formation. This study then examined the forms of cell death with AnnexinA5-FITC/Propidium Iodide staining. Necrosis was the prominent form of cell death induced by CT and/or X-ray. While only a combination of Irinotecan with X-ray leads to death induction already 1 day after treatment, also the combinations of Oxp or 5-FU with X-ray and X-ray alone resulted in high necrosis rates at later time points after treatment. Inhibition of apoptosis increased the amount of necrotic tumor cells, suggesting that a programmed form of necrosis can be induced by CT + X-ray. 5-FU and Oxp alone or in combination with X-ray and Irinotecan plus X-ray were most effective in increasing the expression of RIP, IRF-5, and p53, proteins involved in necrotic and apoptotic cell death pathways. All treatments further resulted in the release of the immune activating danger signals high-mobility group box 1 (HMGB1) and heat shock protein 70 (HSP70). The supernatants of the treated tumor cells induced maturation of dendritic cells. It is, therefore, concluded that combination of CT with X-ray is capable of inducing in vitro cell death forms of colorectal tumors with immunogenic potential.	
19. Schlagwörter Röntgenstrahlen, Chemotherapeutika, kolorektale Tumorzellen, Nekrose, Apoptose, Nekroptose, Gefahrensignale, dendritische Zellen, Immunogenität	
20. Verlag Informa Healthcare USA, Inc.	21. Preis

Document Control Sheet

1. ISBN or ISSN 1748-717X	2. type of document (e.g. report, publication) publication	
3. title High survivin expression as a risk factor in patients with anal carcinoma treated with concurrent chemoradiotherapy		
4. author(s) (family name, first name(s)) Fraunholz Ingeborg ¹ , Rödel Claus ¹ , Distel Luitpold ² , Rave-Fränk Margret ³ , Kohler Daniela ¹ , Falk Stephan ⁴ , Rödel Franz ¹	5. end of project 31. 03. 2015	
	6. publication date 06. 2012	
	7. form of publication Original	
8. performing organization(s) (name, address) ¹ Klinik für Strahlentherapie und Onkologie Johann Wolfgang Goethe-Universität, Theodor-Stern-Kai 7, 60590, Frankfurt am Main; ² Klinik für Radioonkologie Friedrich-Alexander-Universität, Universitätsstraße 27, 91054, Erlangen; ³ Klinik für Radioonkologie, Johann August-Universität, Robert-Koch-Straße 40, 37075, Göttingen; ⁴ Praxis für Pathologie, Ginnheimer Landstraße 94, 60483, Frankfurt am Main	9. originator's report no.	
	10. reference no. 01EX1021	
	11. no. of pages 7	
12. sponsoring agency (name, address) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn	13. no. of references 39	
	14. no. of tables 4	
	15. no. of figures 2	
16. supplementary notes		
17. presented at (title, place, date) Radiation Oncology 2012; Volumen 7, Seite 88.		
18. abstract Purpose: To investigate the prognostic value of survivin expression in pretreatment specimens from patients with anal cancer treated with concurrent 5-FU and mitomycin C-based chemoradiation (CRT). Material and methods: Immunohistochemical staining for survivin was performed in pretreatment biopsies of 62 patients with anal carcinoma. Survivin expression was correlated with clinical and histopathological characteristics as well as local failure free- (LFFS), distant metastases free- (DMFS), cancer specific- (CSS), and overall survival (OS). RESULTS: Survivin staining intensity was weak in 10%, intermediate in 48% and intense in 42% of the patients. No association between survivin expression and clinicopathologic factors (tumor stage, age and HIV status) could be shown. In univariate analysis, the level of survivin staining was significantly correlated with DMFS (low survivin vs. high survivin: 94% vs. 74%, p = 0.04). T-stage, N-stage and the tumor grading were significantly associated with OS and CSS and with DMFS and LFFS, respectively. In multivariate analysis, survivin was confirmed as independent prognostic parameter for DMFS (RR, 0.04; p = 0.02) and for OS (RR, 0.27; p = 0.04). Conclusion: Our results demonstrated that the level of pretreatment survivin is correlated with the clinical outcome in patients with anal carcinoma treated with concurrent CRT. Further studies are warranted to elucidate the complex role of survivin for the oncologic treatment and to exploit the protein as a therapeutic target in combined modality treatment of anal cancer.		
19. keywords Survivin, Anal-Karzinom, Radiochemotherapie, Prädiktion		
20. publisher BioMed Central Ltd	21. price	

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN 1873-4995 / 0168-3659	2. Berichtsart (Schlussbericht oder Veröffentlichung) Veröffentlichung
3. Titel Targeting by cmHsp70.1 antibody coated and survivin miRNA plasmid loaded nanoparticles to radiosensitize glioblastoma cells	
4. Autor(en) [Name(n), Vorname(n)] Gaca Sebastian ¹ , Reichert Sebastian ² , Multhoff Gabriele ^{3,4} , Wacker Matthias ¹ , Hehlhans Stephanie ² , Botzler Claus ³ , Gehrman Matthias ³ , Rödel Claus ² , Kreuter Jörg ¹ , Rödel Franz ²	5. Abschlussdatum des Vorhabens 31. 03. 2015
	6. Veröffentlichungsdatum 11. 2013
	7. Form der Publikation Originalarbeit
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) ¹ Institut für Pharmazeutische Technologie, Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Str. 9, 60438 Frankfurt am Main; ² Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main; ³ Klinik für Radioonkologie, Technische Universität München, Ismaninger Str. 22, 81675 München; ⁴ CCG "Innate Immunity in Tumor Biology", Helmholtz Zentrum München (HMGU), München.	9. Ber. Nr. Durchführende Institution
	10. Förderkennzeichen 16EX1021
	11. Seitenzahl 6
12. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn	13. Literaturangaben 43
	14. Tabellen 1
	15. Abbildungen 4
16. Zusätzliche Angaben	
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum) Journal of Control Release 2013; Volumen 172; Seiten 201-206.	
18. Kurzfassung Nanoparticles (NP) as carriers for anti-cancer drugs have shown great promise. Specific targeting of NP to malignant cells, however, remains an unsolved problem. Conjugation of antibodies specific for tumor membrane antigens to NP represents one approach to improve specificity and to increase therapeutic efficacy. In the present study, for the first time a novel membrane heat shock protein (Hsp70)-specific antibody (cmHsp70.1) was coupled to human serum albumin (HSA) NP, loaded with microRNA (miRNA) plasmids to target the inhibitor of apoptosis protein survivin. The physicochemical properties of monodisperse miRNA-loaded NP showed a diameter of 180 nm to 220 nm, a plasmid incorporation of more than 95% and a surface binding capacity of the antibody of 70-80%. Antibody-conjugated NP displayed an increased cellular uptake in U87MG and LN229 glioblastoma cells compared to isotype control antibody, PEG-coupled controls and peripheral blood lymphocytes (PBL). Survivin expression was significantly reduced in cells treated with the Hsp70-miRNA-NP as compared to non-conjugated NP. Hsp70-miRNA-NP enhanced radiation-induced increase in caspase 3/7 activity and decrease in clonogenic cell survival. In summary, cmHsp70.1 miRNA-NP comprise an enhanced tumor cell uptake and increased therapeutic efficacy of radiation therapy in vitro and provide the basis for the development of antibody-based advanced carrier systems for a tumor cell specific targeting.	
19. Schlagwörter HSA Nanopartikel, Expression Plasmid, RNA Interferenz, Survivin, Strahlensensibilisierung, Glioblastom	
20. Verlag Elsevier Publisher Ltd	21. Preis

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN 1879-0887 /0167-8140	2. Berichtsart (Schlussbericht oder Veröffentlichung) Veröffentlichung
3. Titel Double targeting of Survivin and XIAP radiosensitizes 3D grown human colorectal tumor cells and decreases migration	
4. Autor(en) [Name(n), Vorname(n)] Hehlgans Stephanie ¹ , Petraki Chrysi ¹ , Reichert Sebastian ¹ , Cordes Nils ² , Rödel Claus ¹ , Rödel Franz ¹	5. Abschlussdatum des Vorhabens 31. 03. 2015
	6. Veröffentlichungsdatum 07. 2013
	7. Form der Publikation Übersichtsarbeit
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) ¹ Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Universität Frankfurt am Main; ² OncoRay Nationales Zentrum für Strahlenforschung in der Onkologie, Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden; ³ Klinik für Radioonkologie, Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden.	9. Ber. Nr. Durchführende Institution
	10. Förderkennzeichen 01EX1021
	11. Seitenzahl 7
12. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn	13. Literaturangaben 29
	14. Tabellen 0
	15. Abbildungen 5
16. Zusätzliche Angaben	
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum) Radiotherapy and Oncology 2013; Volumen 108; Seiten 32-39.	
18. Kurzfassung Background and purpose: In the present study, we aimed to investigate the effect of single and double knockdown of the inhibitor of apoptosis proteins (IAP) Survivin and X-linked IAP (XIAP) on three-dimensional (3D) clonogenic survival, migration capacity and underlying signaling pathways. Materials and methods: Colorectal cancer cell lines (HCT-15, SW48, SW480, SW620) were subjected to siRNA-mediated single or Survivin/XIAP double knockdown followed by 3D colony forming assays, cell cycle analysis, Caspase activity assays, migration assays, matrigel transmigration assays and Western blotting (Survivin, XIAP, Focal adhesion kinase (FAK), p-FAK Y397, Akt1, p-Akt1 S473, Extracellular signal-regulated kinase (ERK1/2), p-ERK1/2 T202/Y204, Glycogen synthase kinase (GSK)3beta, p-GSK3beta S9, nuclear factor (NF)-kappaB p65). Results: While basal cell survival was altered cell line-dependently, Survivin or XIAP single and Survivin/XIAP double knockdown enhanced cellular radiosensitivity of all tested cancer cell lines grown in 3D. Particularly double knockdown conditions revealed accumulation of cells in G2/M, increased subG1 fraction, elevated Caspase 3/7 activity, and reduced migration. Intracellular signaling showed dephosphorylation of FAK and Akt1 upon Survivin and/or Survivin/XIAP silencing. Conclusions: Our results strengthen the notion of Survivin and XIAP to act as radiation resistance factors and further indicate that these apoptosis-regulating proteins are also functioning in cell cycling and cell migration	
19. Schlagwörter Kolonrektale Tumoren, ionisierende Strahlung, Invasion, Migration, Survivin, drei-dimensionale Zellkultur, XIAP	
20. Verlag Elsevier Publishers Ltd	21. Preis

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN 1750-7448 / 1750-743X	2. Berichtsart (Schlussbericht oder Veröffentlichung) Veröffentlichung
3. Titel Kill and spread the word: stimulation of antitumor immune responses in the context of radiotherapy	
4. Autor(en) [Name(n), Vorname(n)] Gaipf Udo ¹ , Multhoff Gabriele ² , Scheithauer Heike ³ , Lauber Kirsten ³ , Hehlhans Stephanie ⁴ , Frey Benjamin ¹ , Rödel Franz ⁴	5. Abschlussdatum des Vorhabens 31. 03. 2015
	6. Veröffentlichungsdatum 03. 2014
	7. Form der Publikation Übersichtsarbeit
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) ¹ Klinik für Radioonkologie, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg; ² Klinik für Radioonkologie, Technische Universität München und CCG "Innate Immunity in Tumor Biology", Helmholtz Zentrum München (HMGU); ³ Klinik für Radioonkologie, Ludwig-Maximilians-Universität München; ⁴ Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Goethe-Universität Frankfurt am Main, Frankfurt am Main	9. Ber. Nr. Durchführende Institution
	10. Förderkennzeichen 16EX1021J
	11. Seitenzahl 13
12. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn	13. Literaturangaben 121
	14. Tabellen 1
	15. Abbildungen 2
16. Zusätzliche Angaben	
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum) Immunotherapy 2014; Volumen 6; Seiten 597-610.	
18. Kurzfassung Besides the direct, targeted effects of ionizing irradiation (x-ray) on cancer cells, namely DNA damage and cell death induction, indirect, nontargeted ones exist, which are mediated in large part by the immune system. Immunogenic forms of tumor cell death induced by x-ray, including immune modulating danger signals like the heat shock protein 70, adenosine triphosphate, and high-mobility group box 1 protein are presented. Further, antitumor effects exerted by cells of the innate (natural killer cells) as well as adaptive immune system (T cells activated by dendritic cells) are outlined. Tumor cell death inhibiting molecules such as survivin are introduced as suitable target for molecularly tailored therapies in combination with x-ray. Finally, reasonable combinations of immune therapies with radiotherapy are discussed.	
19. Schlagwörter Abscopaler Effekt, Annexin A5, dendritische Zellen, Hitzeschockprotein 70, High-Mobility Group Box Protein 1, immunogener Tumor, Immuntherapie, Strahlentherapie, Survivin, Impfung	
20. Verlag Future Medicine Ltd	21. Preis

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN 1664-3224	2. Berichtsart (Schlussbericht oder Veröffentlichung) Veröffentlichung
3. Titel Quantitative analysis of liposomal Hsp70 in the blood of tumor pateints using a novel lipHsp70 ELISA	
4. Autor(en) [Name(n), Vorname(n)] Breuninger Stephanie ¹ , Erl Janina ¹ , Knappe Clemens ¹ , Gunther Sophie ¹ , Regel Ivonne ² , Rödel Franz ³ , Gaipf Udo S ⁴ , Thorsteinsdottir Jun ⁵ , Giannitrapani Lydia ⁶ , Dickinson Anne M ⁷ and Multhoff Gabriele ^{1,8}	5. Abschlussdatum des Vorhabens 31. 03. 2015
	6. Veröffentlichungsdatum 10. 2014
	7. Form der Publikation Originalarbeit
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) ¹ Klinik für Radioonkologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Ismaninger Str. 22, 81675 München; ² Klinik für Chirurgie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Ismaninger Str. 22, 81675 München; ³ Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main; ⁴ Klinik für Radioonkologie Universitätsklinikum Erlangen, Universitätsstr. 27, 91054 Erlangen; ⁵ Labor für Tumorbiologie, Klinik für Neurochirurgie, Ludwig-Maximilians-Universität, Klinikum Grosshadern, Marchioninstr. 15, 81377 München; ⁶ Institut für Biomedizin und Innere Medizin (DiBiMIS), Universität Palermo, 90127 Palermo; ⁷ Zelluläre Therapie in der Hämatonkologie (ICM), Medizinische Fakultät, Framlington Place, Newcastle upon Tyne, Großbritannien; ⁸ Klinische Kooperationsgruppe (CCG) "Innate Immunity" Helmholtz Zentrum München, Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Neuherberg	9. Ber. Nr. Durchführende Institution
	10. Förderkennzeichen 16EX1021
	11. Seitenzahl 10
12. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn	13. Literaturangaben 44
	14. Tabellen 3
	15. Abbildungen 7
16. Zusätzliche Angaben	
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum) Journal of Clinical & Cellular Immunology 2014, Volumen 5; Seite 5.	
18. Kurzfassung Elevated levels of the stress-inducible heat shock protein 70 (Hsp70) in the peripheral circulation have been reported for many tumor entities. In line with these findings we have shown that Hsp70 membrane-positive tumor cells actively release Hsp70 in exosome-like lipid vesicles. Since most commercial Hsp70 Enzyme-Linked Immunosorbent Assays (ELISAs) are not validated for the detection of liposomal Hsp70 in serum, the lipHsp70 ELISA was established using the monoclonal antibody cmHsp70.1 as a detection reagent. This antibody has been reported to recognize free and membrane-bound Hsp70 on living tumor cells. Validation of the ELISA showed a high assay precision and linearity in a concentration range of 0.36-17.4 ng/ml. A comparison of the recovery of spiked Hsp70 in buffer and serum samples revealed a significantly better recovery using the lipHsp70 ELISA compared to a commercial ELISA. With respect to lipid-associated Hsp70 a tenfold higher recovery was found with the lipHsp70 ELISA compared to the commercial ELISA. The analysis of blood samples of healthy human volunteers (n=114) revealed a mean serum Hsp70 concentration of 6.4 ± 2.7 and 2.8 ± 1.3 ng/ml, respectively, using the lipHsp70 and the control ELISA. No significant age-related differences in Hsp70 serum levels were detected. The lipHsp70 ELISA is equally suitable for serum and plasma and the measured Hsp70 concentrations were not impacted by food intake, repeated freezing and thawing of the sample or moderate hemolysis. A comparison of the Hsp70 levels in patients with head and neck, lung, colorectal, pancreatic cancer, glioblastoma or hematological malignancies and healthy human volunteers revealed significantly higher levels in tumor patients. In summary, the lipHsp70 ELISA provides a highly sensitive and robust method for measuring liposomal and free Hsp70 in serum and plasma and thus could provide a useful tool for tumor detection and for monitoring the clinical outcome of patients.	
19. Schlagwörter Hsp70; Lipidvesikel; Tumor Exosomen; Tumor; Biomarker; ELISA	
20. Verlag Elsevier Publisher Ltd	21. Preis