

Projektträger:
Universität für Weiterbildung Krems (Donau-Universität Krems)

Wissenschaftliche Leitung:
Dagmar Schwanzer-Pfeiffer

Weitere beteiligte Einrichtungen:
Medizinische Universität Wien

Forschungsfeld:
Onkologie

Förderinstrument: Projekte Grundlagenforschung

Projekt-ID: LS10-019

Projektbeginn: 01. Oktober 2011

Projektende: folgt

Laufzeit: 36 Monate / beendet

Fördersumme: € 269.990,00

Kurzzusammenfassung:
Karzinome sind die häufigsten bösartigen Krebserkrankungen im Menschen und fordern auch bei weitem die meisten Krebstoten. Sie entwickeln sich aus epithelialen Zellen durch die Anhäufung von Mutationen. Karzinome sind von Bindegewebsbereichen durchzogen, die aus unterschiedlichen, genetisch normalen mesenchymalen Zellen aufgebaut sind. Dieses sogenannte Tumor Stroma beeinflusst maßgeblich die Krebsentwicklung und führt zu einer gesteigerten Proliferation und Invasivität der Tumorzellen. Wie das Tumor Stroma die Malignität beeinflussen kann ist ziemlich unklar und die molekularen Mechanismen dahinter sind schlecht untersucht. Wir interessieren uns für Dickdarmkrebs und fokussieren uns auf Fibroblasten, die die zelluläre Hauptkomponente des Stromas darstellen. Im Laufe der letzten Jahre haben wir ein dreidimensionales Cokultursystem entwickelt, das uns erlaubt Gene zu identifizieren, deren Expression durch die Interaktion von Karzinomzellen mit stromalen Fibroblasten gesteuert wird. Eines dieser Gene, dessen Expression hochsignifikant induziert wurde, ist REG1A. Darüber hinaus hat die Analyse von Expressionsdatanbanken (BioExpress) gezeigt das REG1A mRNA spezifisch in humanen Kolonkarzinomen und in ösophagialen Tumoren erhöht ist, während alle anderen Krebsarten und fast alle Normalgewebe überhaupt keine Expression zeigten. Diese Tatsache in Kombination mit publizierten Daten, die zeigen, dass REG1A durch Entzündungsmediatoren reguliert wird, Proliferation fördert und mit einer schlechten Prognose in Gastrointestinalen Tumoren assoziiert ist, rechtfertigen eine genaue molekulare Analyse. Im Rahmen dieses Projekts möchten wir parakrine Faktoren identifizieren, die die REG1A Expression steuern und die Funktion von REG1A im Kolonkarzinom besser charakterisieren. Wir messen die Effekte von REG1A auf das Zellwachstum, das Überleben, die Migration, die Invasivität und die Stammzelleigenschaften in Krebszellen sowie auch in den stromalen Fibroblasten. Zusätzlich werden wir untersuchen welche Signaltransduktionskaskaden (wie z.B. die MAPK, PI3K/Akt/mTOR oder wnt Signalübertragung) durch REG1A beeinflusst werden. Viele der Zellkulturexperimente werden mit 3D Modellen durchgeführt, da diese die Situation in vivo viel besser nachempfinden.

Schlüsselbegriffe:
REG1A, tumor stroma interaction, signalling, spheroid, 3D culture, inflammation, colon cancer, apoptosis, proliferation