DIE ROLLE VON NRF2 IN DER MELANOMPROGRESSION - EINSICHTEN IN DIE MECHANISMEN DER METASTASIERUNG



Projektträger:
IMC Hochschule für Angewandte Wissenschaften Krems

Wissenschaftliche Leitung:
Mario Mikula

Weitere beteiligte Einrichtungen:
IMC Fachhochschule Krems
Universitätsklinikum St.Pölten

Forschungsfeld:
Medizinische Biotechnologie

Förderinstrument: Projekte Grundlagenforschung

Projekt-ID: LS14-007

Projektbeginn: 01. Februar 2016

Projektende: folgt

Laufzeit: 35 Monate / beendet

Fördersumme: € 340.000,00

Kurzzusammenfassung:
Das Melanom verursacht nur 4% aller Hautkrebsarten und ist jedoch für eine Sterblichkeit von 79% der Betroffenen verantwortlich. Ausserdem ist das Melanom die häufigste Krebserkrankung unter jungen Menschen. Obwohl bereits große Erfolge durch z.B. B-raf Inhibitoren errungen wurden, kann oft nur lebensverlängernd eingegriffen werden und Erkrankte versterben aufgrund einer Resistenzentwicklung. Viele Untersuchungen haben gezeigt, dass metastasierende Melanomzellen einen stark erhöhten Stoffwechselumsatz haben, welcher für Zellwachstum notwendig ist. Dadurch besteht auch ein erhöhter Bedarf an Reduktionsäquivalenten, um die Homöostase der Zellen aufrecht zu erhalten. Der hohe Metabolismus, und die daraus resultierende erhöhte Bildung von Sauerstoffradikalen kann deshalb als die „Achillesferse“ von Melanomzellen betrachtet werden. Ein Hauptregulator für die zelluläre Stressantwort ist der Transkriptionsfaktor NRF2. Dieser Faktor spielt eine zentrale Rolle beim Schutz der Zellen gegen Sauerstoffradikale und gegen xenobiotischen Stress. Deshalb könnte die Blockade von NRF2 die Sensitivität gegen Sauerstoffradikale wiederherstellen und damit die Zellen in Apoptose treiben. Dieser Mechanismus könnte auch die Resistenzentwicklung in metastasierendem Melanom unterdrücken, oder auch Signalmechanismen blockieren, welche tumorassoziierte Endothelzellen aktivieren. Es ist deshalb wahrscheinlich, dass Standardchemotherapeutika gemeinsam mit Stoffen, welche die Detoxifizierung von Sauerstoffradikalen inhibieren, die Effektivität der Behandlung gegen das metastasierende Melanom potenzieren. Wir werden modernste CRISP Technologie nutzen, gemeinsam mit pharmakologischen Inhibitoren, um die NRF2 induzierten Mechanismen im Melanom und in melanomassoziierten Endothelzellen aufzuklären. Außerdem werden wir die neu gewonnen Erkenntnisse in die Klinik transferieren, indem wir mit Ärzten kooperieren, welche ständig Melanompatienten behandeln. Wir glauben daher, dass die Inhibierung der Anti-oxidativen Antwort ein effektiver Beitrag zur Bekämpfung des metastasierenden Melanoms sein wird.

Schlüsselbegriffe:
Cancer Biology