DIE ROLLE DES CHODROITIN SULFAT PROTEGLYCAN 4 (CSPG4) BEI DER ENTSTEHUNG VON MULTIDRUG-TOLERANZ IN MELANOMZELLEN



Projektträger:
Universitätsklinikum St.Pölten

Wissenschaftliche Leitung:
Christine Hafner

Weitere beteiligte Einrichtungen:
Universitätsklinikum Krems
Universitätsklinikum St.Pölten
The University of Queensland
Medizinische Universität Wien

Forschungsfeld:
Melanombiologie

Förderinstrument: Projekte Grundlagenforschung

Projekt-ID: LS15-007

Projektbeginn: 01. November 2016

Projektende: folgt

Laufzeit: 36 Monate / beendet

Fördersumme: € 297.110,00

Kurzzusammenfassung:
Das maligne Melanom ist die häufigste Ursache von Hautkrebs-assoziierten Todesfällen. Trotz der Fortschritte im Verständnis um die Biologie dieser Erkrankung bleibt es ein signifikantes klinisches Problem. Das Melanom ist häufig mit einer aktivierenden Mutation im BRAF Gen an der Aminosäureposition 600 assoziiert, was zu einer unkontrollierten Aktivierung des MAP-Kinase Signalwegs führt und in der Folge in einer Zunahme der Zellproliferation und Migration resultiert. Obwohl BRAF und MEK Inhibitoren gezeigt haben, dass sie sehr effektiv das Wachstum von BRAFV600 mutierte Melanomen hemmen können, kommt es häufig zum Auftreten von Resistenz-assoziierten, sekundären Mutationen, welche in der Folge alternative Signalwege aktivieren. Wir haben vor kurzem über den Einfluss von Chondroitin Sulfate Proteoglycan 4 (CSPG4)-spezifischen Antikörpern auf den antiproliferativen Effekt von Vemurafenib berichtet. Diese Daten implizieren, dass dem Tumor-Mikroenvironment eine wesentliche Rolle zukommt, wenn es darum geht den Einfluss von CSPG4-spezifischen Antikörpern auf die Migration und Invasion zu untersuchen.
Hierbei ergaben sich erstmalig Hinweise dafür, dass CSPG4 bei der phenotypischen Plastizität und bei der Entstehung eines transienten, drug-resistenten Zustands von Melanomzellen von Bedeutung sein könnte. Zentral für das Modell der stress-induzierten Drug-Toleranz sind sogenannte induced-drug tolerant cells (IDTCs), welche sich zu multi-drug resistenten Zellen weiterentwickeln. Diese können Zellkolonien formen, bei denen die Zelladhäsion eine wesentliche Rolle spielt. Auf diesen Erkenntnissen, basiert nun unsere Hypothese, dass anti-CSPG4 spezifische Antikörper die Formation von IDTCs verhindern oder verzögern können, wenn sie mit Therapiestandards wie BRAF- und MEK-Inhibitoren kombiniert werden.
In diesem Projektantrag wollen wir diese Hypothese in in-vivo und in in-vitro Melanom-Modellen untersuchen, die Veränderungen auf Ebene der Protein- und Genexpression beschreiben sowie diese experimentellen Daten an Tumorproben von humanen Melanometastasen bestätigen. Die Entstehung von IDTCs mit anti-CSPG4 spezifischen Antikörpern zu unterbinden oder zu verlangsamen könnte ein wesentlicher Schritt bei der Verhinderung einer Resistenzentstehung sein.

Schlüsselbegriffe:

tumor cell biology