DIE FUNKTION VON MFSDI WÄHREND DER METASTASIERUNG VON TUMOREN

Projektträger:
Institute of Science and Technology Austria (IST Austria)

Wissenschaftliche Leitung:
Daria Siekhaus

Weitere beteiligte Einrichtungen:
Universitätsklinikum St.Pölten
Karl Landsteiner Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften

Forschungsfeld:
Krebsforschung

Förderinstrument: Projekte Grundlagenforschung

Projekt-ID: LS16-021

Projektbeginn: 01. August 2017

Projektende: folgt

Laufzeit: 36 Monate / beendet

Fördersumme: € 279.000,00

Kurzzusammenfassung:
Für 90% der Todesfälle unter Tumorpatienten ist Metastasierung verantwortlich, die damit eine große Hürde darstellt das Überleben von Krebspatienten sicherzustellen. Um zu metastasieren, müssen Tumorzellen aktiv migrieren und Blutgefäße durchqueren, doch wie diese Prozesse reguliert werden, ist bisher großteils ungeklärt. Im Labor von Dr. Daria Siekhaus wurde ein neuer Transporter, CG8602, entdeckt, der in der invasiven Migration von Drosophila Makrophagen in das embryonale Keimblatt eine wichtige Rolle spielt. Bisher gesammelte Daten deuten darauf hin, dass CG8602 für die Glykosylierung und Stabilität der Proteine, die die Invasion ins Gewebe limitieren, eine entscheidende Rolle spielt. So scheint CG8602 für die Anreicherung von T-Antigen an der Oberfläche von ins Keimblatt migrierenden Makrophagen verantwortlich zu sein. Tatsächlich findet sich auch in Vertebraten ein Zusammenhang zwischen erhöhtem T-Antigen Level auf Tumorzellen und verstärkter Metastasierung, während T-Antigen neutralisierende Antikörper Metastasenbildung reduzieren konnten. Dies weckte unser Interesse T-Antigen Regulation durch CG8602 auf Metastasenbildung in Vertebraten zu übertragen. Für diesen Zweck hat Dr. Siekhaus Dr. Marko Roblek, der umfassende Erfahrung im Feld der Metastasenbildung in Mäusen vorweisen kann, als Post-Doc angestellt. Dieses Forschungsstipendium soll sein Gehalt, sowie Materialkosten decken und ihm erlauben Experimente durchzuführen, die die Grundlage für den Aufbau seiner eigenen unabhängigen Arbeitsgruppe bilden sollen. Das Ortholog von CG8602 in Mäusen, MFSD1, ist hoch konserviert und Teil der solute carrier superfamily (SLC). Da die Funktion dieses Protein noch gänzlich unbekannt ist, wollen wir die Rolle von MFSD1 während Metastasierung analysieren. Wir wollen Interaktionspartner von MFSD1 identifizieren und den Einfluss von MFSD1 auf Glykosylierung und Stabilität von Proteinen, sowie deren Auswirkungen auf Tumorzell-Invasion untersuchen. Um die Bedeutung von Glykosylierung von Tumorzellen während Metastasierung zu entschlüsseln, werden wir eine umfangreiche Untersuchung von Zelloberflächenproteinen, Signaltransduktionswegen und transkriptioneller Kontrolle von Zellmigration durchführen. Durch die Zusammenarbeit mit Dr. Wiesholzer und Dr. Kitzwögerer von der Abteilung für Innere Medizin, KLU Universität St. Pölten, ist es uns möglich unsere Resultate auf klinische Relevanz zu überprüfen. Wir werden Tumorzellen von Krebspatienten auf die Menge und Lokalisation von MFSD1 untersuchen und die Ergebnisse mit dem Krankheitsverlauf in Korrelation bringen. Da unsere Daten suggerieren, dass wir einen evolutionär hoch konservierten Mechanismus untersuchen, freuen wir uns schon darauf, die Ergebnisse aus Drosophila auf

Metastasenforschung in Vertebraten zu übertragen. Mit der vorgeschlagenen Arbeit wollen wir das Fundament für das Verständnis eines neuen Gens, das in Vertebraten invasive Migration und Metastasierung reguliert, schaffen.

Schlüsselbegriffe:
Cell migration, Glycosylation