BIOMARKER-BASIERTE THERAPEUTISCHE PRÄVENTION VON KNOCHENMETASTASEN BEIM MAMMAKARZINOM: DIE PATHOPHYSIOLOGISCHE ROLLE DER ENDOSTALEN NISCHE



Projektträger:
Universitätsklinikum Krems

Wissenschaftliche Leitung:
Klaus Podar

Weitere beteiligte Einrichtungen:
IMC Fachhochschule Krems
Karl Landsteiner Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften

Forschungsfeld:
Brustkrebs

Förderinstrument: Projekte Grundlagenforschung

Projekt-ID: LS18-010

Projektbeginn: 01. Dezember 2019

Projektende: folgt

Laufzeit: 36 Monate / laufend

Fördersumme: € 299.900,00

Kurzzusammenfassung:
Trotz signifikanter Behandlungsfortschritte während der letzten 20 Jahre kommt es bei einem Drittel der Mammakarzinom-Patienten zu Rückfälle, davon in 70% zu Knochenmetastasen. Eine therapeutische Modifikation des Knochenmilieus, insbesondere der Osteoblasten (OB)- reichen endostalen Nische, könnte das Rückfallrisiko, die Frequenz von Knochenmetastasen und damit das Mortalitätsrisiko des Mammakarzinoms senken. Biomarker, die ein erhöhtes Risiko für Knochenmetastasen anzeigen, sind jedoch unbekannt. Ebenso stehen uns derzeit keine effektiven Therapieoptionen zur Prävention von Knochenmetastasen zur Verfügung.
Ziel des vorliegenden Antrags ist die Darstellung der pathophysiologischen Rolle, welche die endostale Nische, insbesondere die darin befindlichen unterschiedlichen OB- Entwicklungsstufen, in der frühen Phase von Knochenmetastasen spielt. Mit Hilfe innovativer in vitro Modellen sollen: (1) Biomarker, welche die Entwicklung von Knochenmetastasen anzeigen; und (2) neue Therapeutika zur Prävention von Knochenmetastasen beim BC identifiziert werden. Basierend auf unseren Ergebnissen sollen, in Fortführung dieses Antrags, Biomarker- geleitete klinische Studien mit Knochen- modifizierenden Substanzen initiiert werden.
Im Ziel 1 soll ein dynamisches 3D- Modell der OB- reichen, metastatischen, endostalen Nische entwickelt werden. Hierfür wird ein mit mesenchymalen Zellen beladenes Poly-?- Kaprolakton Gerüst in einem RCCS™ Bioreaktor kultiviert und die Differenzierung von OB mittels morphologischer und funktioneller Methoden dargestellt werden. Entwicklungsstufen von OB werden weiterhin mittels Genexpressionsanalyse und Sekretion von Zytokinen/ Wachstumsfaktoren charakterisiert werden. Durch Hinzugabe von Tumorzellen soll in weiterer Folge untersucht werden, ob Mammakarzinom Zellen die endostale Nische verändern können.
Im Ziel 2 planen wir die supportiven Auswirkungen von OB- Entwicklungsstufen auf die Migration, die Adhäsion, das Wachstum und die Medikamentenresistenz von Mammakarzinom Zellen zu untersuchen; und die mit diesen Effekten assoziierten Marker zu identifizieren.
Ziel 3: Das Verständnis der molekularen Mechanismen, welche die frühe metastatische Knochenkolonisierung ermöglichen, ist Voraussetzung für die Entwicklung präventiver Therapiestrategien. Konventionelle und investigative Knochen-modifizierende Substanzen sollen daher auf ihre Fähigkeit getestet werden, Knochenmetastasen als auch den Einfluss von OB- Entwicklungsstufen auf die Migration, die Adhäsion, das Wachstum und die Medikamentenresistenz von Mammakarzinom Zellen zu verhindern.

Schlüsselbegriffe:
Bone niche, Cell biology, Signal Transduction, Genomics, Proteomics