DER EINFLUSS VON KREBSTHERAPEUTIKA AUF DIE TUMOR-STROMA INTERAKTION BEI DARMKREBS



Projektträger:
Department für Agrarbiotechnologie, IFA Tulln

Wissenschaftliche Leitung:
Corina Itze-Mayrhofer

Weitere beteiligte Einrichtungen:
Medizinische Universität Wien
Fachhochschule Wiener Neustadt (Biotech Campus Tulln)

Forschungsfeld:
Proteomwissenschaften

Förderinstrument: Projekte Grundlagenforschung

Projekt-ID: LS18-017

Projektbeginn: 01. Februar 2020

Projektende: folgt

Laufzeit: 36 Monate / beendet

Fördersumme: € 297.400,00

Kurzzusammenfassung:
Krebszellen sind keine isolierten Einheiten, sondern sind eng mit ihrer Umgebung, dem Tumorstroma verknüpft. Dabei spielt die Interaktion zwischen Krebszellen und tumorassoziierten Fibroblasten (TAF) des Stromas eine kritische Rolle bei der Entstehung von Therapieresistenzen. Diese sind, aufgrund der begrenzten Wirksamkeit der Chemotherapie, nach wie vor ein großes Hindernis bei der effizienten Krebsbehandlung, wie etwa von Darmkrebs.
Wir gehen davon aus, dass durch die medikamentöse Behandlung veränderte sezernierte Moleküle des Tumor-Stromas die zellulären Überlebensmechanismen der Darmkrebszellen fördern können. Im Fokus dieser Studie ist die Identifikation dieser Moleküle und der regulierten Signalwege die das Wachstum und das Überleben der Krebszellen steuern. Dazu wollen wir die - über sezernierte Faktoren vermittelte - Interaktion zwischen TAF und Darmkrebszellen und den Einfluss der Therapie analysieren. Dies erfolgt anhand einer proteombasierten Strategie. Alle Experimente werden, um die in-vivo Situation so nahe als möglich zu imitieren, mittels dreidimensionaler Co-Kultur-Modelle durchgeführt. Zuerst werden, die sezernierten Moleküle jedes einzelnen Zelltypus analysiert. Zweitens wird das sekretorische Profil von co-kultivierten Darmkrebszellen und TAF verwendet, um die Tumor-Stroma-Interaktion und ihre Konsequenzen auf die interagierenden Zelltypen nachzuvollziehen. Drittens werden Veränderungen der Tumor-Stroma-Kommunikation als Reaktion auf die medikamentöse Behandlung mittels einem Phosphoproteomics Ansatz bestimmt. Dabei konzentrieren wir uns auf die Standard-Chemotherapie (Folsäure, 5-FU und irinotecan; FOLFIRI) und einen neuartigen gezielten Kombinationstherapieansatz, der die gleichzeitige Hemmung von AKT-, mTOR- und MAPK-Signalwege mit spezifischen Inhibitoren beinhaltet.
Zusammengefasst, ermöglicht uns die vorgeschlagene Studie einen tieferen Einblick in das komplexe Kommunikationssystem von Krebszellen mit ihren Nachbarn und den Einfluss der Therapie auf dieses Netzwerk. Dieses Forschungsvorhaben erlaubt des Weiteren die Identifikation neuer biologischer Zielmoleküle, um Krebszellen effizienter töten zu können.

Schlüsselbegriffe:
Cancer biology, Cell communication and signalling