STAT3 ISOFORMEN IN HÄMATOPOETISCHEN ERKRANKUNGEN



Projektträger:
Karl Landsteiner Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften

Wissenschaftliche Leitung:
Dagmar Stoiber-Sakaguchi

Weitere beteiligte Einrichtungen:
Universitätsklinikum Krems
Medizinische Universität Wien

Forschungsfeld:
Krebsforschung

Förderinstrument: Projekte Grundlagenforschung

Projekt-ID: LS19-019

Projektbeginn: 01. Jänner 2021

Projektende: folgt

Laufzeit: 36 Monate / laufend

Fördersumme: € 290.000,00

Kurzzusammenfassung:
Eine abnormale Aktivierung eines zellulären Signalweges, des sogenannten JAK/STAT (Janus kinase / signal transducer and activator of transcription) -Weges, wird häufig mit der Entstehung von Krebs assoziiert. Eine langanhaltende Aktivierung von STAT-Transkriptionsfaktoren wird speziell in Blutkrebs oft beobachtet. Ein Vertreter dieser STATs, STAT3, ist ein Faktor, der sowohl Proliferation als auch Differenzierung von Zellen beeinflusst. Da Krebs auch mit diesen beiden Prozessen assoziiert ist, wurde besonders STAT3 als Onkogen beschrieben. STAT3 wird in zwei alternativ gespleißten Isoformen exprimiert, STAT3? und die verkürzte Isoform STAT3?. Diese Isoformen haben überlappende als auch unterschiedliche transkriptionelle Aktivität. Beide Formen werden sowohl in leukämischen, als auch normalen humanen, unreifen Zellen im Knochenmark detektiert, ihr Verhältnis ändert sich jedoch während der Zell-Differenzierung. Aus diesem Grund könnte die Balance zwischen STAT3? und ? zur Leukämieentstehung beitragen.
Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, den Beitrag dieser beiden STAT3-Isoformen zur Leukämieentstehung zu analysieren. Unsere Vordaten weisen darauf hin, dass die erhöhte Expression von STAT3? in Mausmodellen für akute myeloische Leukämie zu einem verlangsamten Krankheitsverlauf und zu einem signifikant erhöhten Überleben führt. Es ist daher geplant zu untersuchen, wie genau die Isoform STAT3? als Tumorsuppressor in akuter myeloischer Leukämie wirkt, und ob so eine Tumorsuppressor-Funktion von STAT3? auch in anderen hämatopoetischen Erkrankungen wie Myelodysplastisches Syndrom oder Multiples Myelom gefunden wird. Weiters soll untersucht werden, ob die Balance zwischen den beiden Isoformen dazubeitragen kann, den weiteren Krankheitsverlauf für Patienten vorhersagen zu können. Es wird erwartet, dass die vorliegende Studie die Funktion und Rolle der kürzeren Isoform STAT3? sowie die STAT3-abhängige Kontrolle von Leukozyten aufklärt.

Schlüsselbegriffe:
Pharmacology, Immunology, Molecular Biology