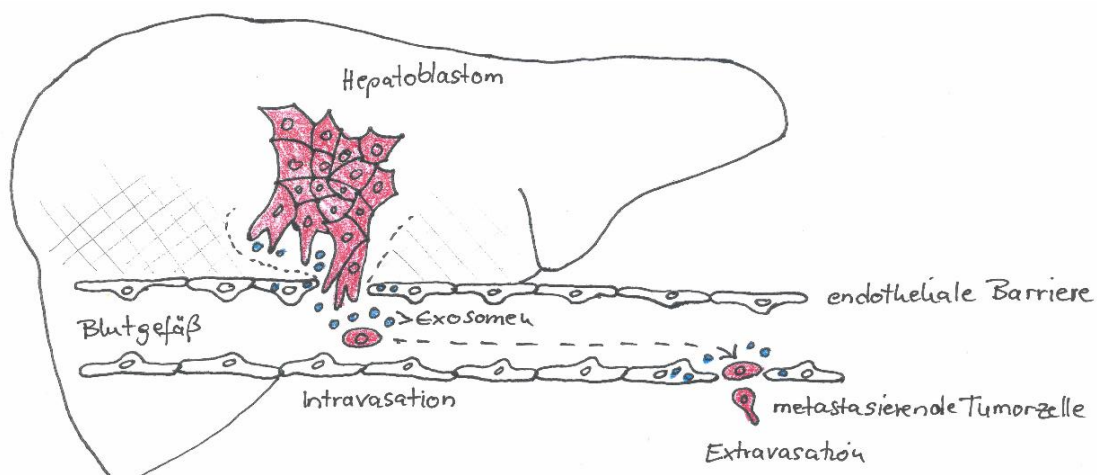


Wie beeinflusst miR-492 die Umgebung von Hepatoblastom-Tumoren, um Metastasierung zu begünstigen?

Ziel dieses Antrags ist es, neue therapeutische Strategien für Hochrisiko-Patienten mit metastasiertem Hepatoblastom, einem embryonalen Lebertumor bei Kindern, zu entwickeln. Da dieser Tumor eine sehr geringe Mutationsrate (<3 Mutationen pro Tumor) aufweist, kann er nicht gezielt durch Medikamente behandelt werden. Mit herkömmlicher Therapie liegt die 5-Jahres Überlebensrate bei nur 30-40%. Für die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien, müssen zunächst die molekularen Grundlagen der Metastasierung verstanden werden.

So konnten wir bereits einen interessanten Zusammenhang zwischen einer microRNA, miR-492, und einem Zelloberflächenglykoprotein, CD44, beim Prozess der Metastasierung vom Hepatoblastom entdecken. MiR-492 begünstigt durch direkte Blockierung von CD44 u. a. das Migrations- und Invasionsverhalten von Hepatoblastom-Tumorzellen. MiR-492 scheint die Verhaltensweisen der Tumorzellen über den Verlust von Zell-Zell und Zell-Matrix Verbindungen zu steuern. Außerdem konnten wir diagnostisches und prognostisches Potential für miR-492 nachweisen.

Wir vermuten nun, dass miR-492 nicht nur intrinsisch die Tumorzellen selbst, sondern auch extrinsisch die direkte Tumorumgebung, sowie die metastatische Nische in der Lunge beeinflussen kann. Unserer Hypothese zufolge sekretieren Hepatoblastom-Tumorzellen kleine Vesikel, sog. Exosomen, mit onkogener/pro-metastatischer Fracht, z.B. mit miR-492. Benachbarte Endothelzellen, welche die endotheliale Barriere in den Blutgefäßen bilden, sind einerseits in der Lage Exosomen aufzunehmen und exprimieren andererseits CD44 in hohem Maße. In diesen Endothelzellen könnte miR-492 also eine Herabregulation von CD44 induzieren, was die Integrität der endothelialen Barriere in den Blutgefäßen reduzieren würde. Folglich könnte dies zu erleichterter Transmigration (Intravasation und Extravasation) der Tumorzellen führen und somit Metastasierung begünstigen.



Eine gezielte Blockierung der miRNA in Form einer anti-MiR-Therapie könnte einerseits die Metastasierungsfähigkeit der Tumorzellen herabsetzen, gleichzeitig Endothelzellen schützen und somit eine neue therapeutische Strategie darstellen. Den Zusammenhang zwischen exosomaler miR-492, endothelialelem CD44 und der Integrität der Blutgefäße werden wir in diesem Projekt analysieren.