

Abschlussbericht

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

Bei Hochrisiko-Patienten mit metastasiertem Hepatoblastom, einem embryonalen Tumor der Leber, liegt die 5-Jahres Überlebensrate bei Kindern mit herkömmlicher Therapie bei nur 30-40%. Da dieser Tumor eine sehr geringe Mutationsrate (<3 Mutationen pro Tumor) aufweist und zudem keine klinisch verwertbaren Targets vorhanden sind, kann ein Hepatoblastom nicht gezielt durch Medikamente behandelt werden. Für die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien müssen zunächst die molekularen Grundlagen der Metastasierung verstanden werden. Als ersten Schritt konnten wir einen hochinteressanten Zusammenhang zwischen einer microRNA, miR-492, und dem 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 ein diagnostisches und prognostisches Potential für miR-492 nachweisen. Wir vermuten, dass miR-492 nicht nur intrinsisch die Tumorzellen selbst, sondern auch extrinsisch die direkte Tumorumgebung, sowie die metastatische Nische in der Lunge beeinflussen kann. Ziel unseres Projektes war es, den Zusammenhang zwischen exosomaler miR-492, endotheliale CD44 und der Integrität der Blutgefäße zu analysieren.

In diesem Projekt konnten wir zeigen, dass Hepatoblastom-Tumorzellen in der Lage sind, kleine Vesikel, sog. Exosomen zu sekretieren. Benachbarte Endothelzellen, welche die endotheliale Barriere in den Blutgefäßen ausbilden, können diese Exosomen aufnehmen. Da Endothelzellen ebenfalls CD44 exprimieren induziert miR-492 auch in diesem Zelltyp eine Herabregulation von CD44. Auch weitere Zelladhäsionsmoleküle werden signifikant dereguliert, was die Integrität der endothelialen Barriere herabsetzt. Dies konnte morphologisch, auf Protein- und mRNA-Ebene gezeigt und auch funktionell mittels Langzeitmessungen der elektrischen Impedanz bestätigt werden. Benachbarte Endothelzellen lockern ihre Zellverbindung und es entstehen interzelluläre Lücken. Auch weisen die Zelladhäsionsmoleküle an der Zelloberfläche eine veränderte Verteilung auf.

Diese Ergebnisse untermauern unsere aufgestellte Hypothese, dass die Transmigration der Tumorzellen sowie Metastasierung durch oben aufgeführte Veränderungen der endothelialen Barriere tatsächlich erleichtert sein könnte.

Unsere Ergebnisse bilden die Grundlage für weitere biologische Forschungsprojekte zur Beantwortung der Frage, ob eine gezielte Blockierung der miRNA-492 in Form einer antiMiR-Therapie in Kombination mit herkömmlicher Chemotherapie eine neue therapeutische Strategie darstellen könnte, die einerseits die Metastasierungsfähigkeit der Tumorzellen herabsetzt und gleichzeitig Endothelzellen schützt.

Plan ist, die Ergebnisse in einer Fachzeitschrift zu veröffentlichen. Durch die Förderung unseres Projektes durch die GKKF wurden uns diese Untersuchungen ermöglicht und dafür möchten wir uns ganz herzlich bedanken.