

Functional analysis of AKT and NCKAP1 for liver metastasis of colorectal cancer cells
(Funktionelle Untersuchungen von AKT und NCKAP1 im Hinblick auf die Lebermetastasierung von
kolorektalen Karzinom-Zellen)

Hauptantragsteller: Dr. med. Daniel J. Smit, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Mitantragssteller: Prof. Dr. rer. nat. Manfred Jücker, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Darmkrebs ist eine der tödlichsten Krebsarten des Menschen weltweit. Im Rahmen der Krebsentstehung wächst der Tumor zunächst unkontrolliert im Darm. Im weiteren Verlauf des Tumorwachstums kommt es zur Infiltration des umliegenden Gewebes und Gefäßen. Durch die Absiedelung von einzelnen Zellen des Tumors entstehen dann Tochtergeschwulste, sogenannte Metastasen, in der Nähe des Tumors sowie in anderen entfernten Organen. Insbesondere die Metastasierung in die Leber wird bei Darmkrebspatienten häufig beobachtet. Die Aufklärung der molekularen Mechanismen der Metastasierung kann zu neuen Biomarkern für die Frühdiagnose und zur Identifizierung neuer Therapieziele führen. Im metastasierten Stadium sind Krebserkrankungen meist nur noch sehr begrenzt heilbar. In der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass beinahe die Hälfte aller bösartigen Tumore aus dem Darm eine Aktivierung eines intrazellulären Signalweges, genauer des PI3K/AKT Signalweges, aufweisen, der insbesondere das Wachstum, das Überleben und auch die Metastasierung von Tumorzellen vermitteln kann.

In unseren Vorarbeiten konnten wir nun eine Vielzahl von regulierten Proteinen nach dauerhafter Aktivierung von AKT-Isoformen (AKT1, AKT2 und AKT3) in einer Primärtumor-Zelllinie eines Darmkrebspatienten und dessen zugehörigen Metastasen-Zelllinie detektieren.

Um zu metastasieren, müssen Krebszellen das umliegende Bindegewebe abbauen. Hierfür sind Veränderungen der Zellstruktur und des Zellskelettes notwendig. Ebenso ist die Bildung sogenannter Invadopodien im Rahmen der Metastasierung von großer Bedeutung, um das umliegende Gewebe abzubauen und zu durchdringen. Unter den durch AKT-Isoformen regulierten Proteinen fand sich u.a. das Nck-assoziierte Protein 1 (NCKAP1), das maßgeblich an der Bildung der sogenannten Invadopodien beteiligt sein soll.

Das Hauptziel des Projekts besteht darin, den molekularen Prozess der Tumorprogression hin zur Lebermetastasierung bei Patienten mit Darmkrebs zu verstehen. Daher wollen wir die funktionelle Beziehung zwischen den Schlüsselakteuren bei der Metastasierung von Darmkrebs, d.h. dem PI3K/AKT-Signalweg und den Proteinen, die die Zellbewegung und Zellinvasion regulieren, aufklären.