

Zusammenfassung

CRN2 ist ein Aktinfilament-bindendes Protein, für das gezeigt wurde, dass es an Prozessen wie der Zellfortsatzbildung, Zellmigration und Invasion beteiligt ist. CRN2 wurde mit der Entwicklung verschiedener Krebsarten in Verbindung gebracht. Um die funktionelle Rolle von CRN2 näher zu analysieren, haben wir ein CRN2 knock-out Mausmodell generiert und umfassend charakterisiert, konnten jedoch keinen wegweisenden Phänotyp detektieren. Um mögliche Effekte der CRN2-Ablation auf der Ebene von Zellen zu untersuchen, isolierten wir primäre Fibroblasten und konnten neben anderen Veränderungen eine Umorganisation des Vimentin-Intermediärfilament-Netzwerks in Verbindung mit morphologischen und funktionellen Abweichungen der Mitochondrien nachweisen. Darüber hinaus konnten wir Vimentin als einen neuen Bindepartner von CRN2 identifizieren. Dabei interagierten sowohl der β -Propeller als auch die coiled coil-Domäne von CRN2 mit der nicht- α -helikalen Kopf-Domäne von Vimentin. Basierend auf unseren und anderen Ergebnissen, die gezeigt haben, dass CRN2 mit Aktinfilamenten, Intermediärfilamenten und Mikrotubuli assoziiert ist, nehmen wir an, dass CRN2 eine Funktion als ein sogenannter „Zytolinker“ hat.

In Vorarbeiten haben wir gezeigt, dass die Expression von CRN2 den malignen Phänotyp von humanen Gliomen verstärkt. Hier konnten wir zeigen, dass Glioblastomzellen, die CRN2 überexprimieren und auf kultivierte murine Hirnschnitte transplantiert wurden, eine höhere Umhüllungsrate von Kapillaren sowie verkleinerte fokale Adhäsionen aufweisen. Darüber hinaus verwendeten wir Glioblastom-Mausmodelle ohne und mit dem zusätzlichen CRN2-Knock-out zur Charakterisierung der biologischen Funktionen von CRN2 bei der Glioblastomentwicklung. Auch wenn es keine klaren Unterschiede in der Überlebensspanne dieser Mäuse nach Glioblastominduktion gab, fanden wir kleinere Tumore während der initialen Wachstumsphase der Glioblastome in den Mäusen mit dem zusätzlichen CRN2-Knock-out.

In diesem Zusammenhang sei hervorgehoben, dass wir den Gewebeinhibitor der Metalloproteinasen 4 (tissue inhibitor of matrix metalloproteinases 4, TIMP4) und die Matrix-Metalloproteinase 14 (MMP14), beides wichtige Komponenten des Tumormikro-milieus, als neue CRN2-Bindepartner nachgewiesen haben, wobei alle drei Proteine miteinander interagierten und an der Front von Lamellipodien kolokalisierten. Unsere Ergebnisse zeigten, dass CRN2 sowohl an die N-terminale Domäne von TIMP4 als auch an die katalytische Domäne von MMP14 bindet, was zu einer erhöhten katalytischen Aktivität von MMP14 führt. Unsere Ergebnisse erweitern das Spektrum der CRN2-Bindepartner, verknüpfen CRN2 mit dem Tumormikromilieu und unterstreichen einen wichtigen Beitrag von CRN2 für die Tumorprogression.