

Das Ewing Sarkom ist der zweithäufigste Knochentumor bei Kindern und Jugendlichen Europäischer Abstammung, tritt jedoch bei Afrikanern nur sehr selten auf. Die molekulare Grundlage für diesen Unterschied ist unbekannt. **In diesem Projekt gehen wir der Hypothese nach, dass natürliche genetische Variationen in der Regulation von Bestandteilen intrazellulärer Körperchen, welche sich unter zellulärem Stress bilden, für Ewing Sarkom prädisponieren.**

Das Ewing Sarkom zeichnet sich durch eine chromosomale Umlagerung aus, welche zur Bildung eines entarteten genregulatorischen Proteins führt, das die Krankheit antreibt. Kürzlich wurden Variationen in drei genomischen Regionen beschrieben, die spezifisch mit dem Auftreten der Erkrankung assoziiert sind, und sich zwischen Europäern und Afrikanern unterscheiden. Unsere vorläufigen Resultate ergaben, dass zwei dieser Regionen die Regulation von Bestandteilen zytoplasmatischer Foci betreffen, welche sich als früheste Antwort auf zellulären Stress bilden, die sogenannten Stress Granules.

Wir haben zuvor die funktionelle Relevanz der Ewing Sarkom Anfälligkeitsregion auf dem Chromosom 15q15 untersucht. Wir fanden, dass diese Region vom Ewing Sarkom Onkogen gebunden wird und Eigenschaften eines genregulatorischen Elementes zeigt, welches die Expression einer langen, nicht-kodierenden RNA, SRP14-AS1, kontrolliert. Experimentelle Modulation der SRP14-AS1 Expression oder Deletion des identifizierten genregulatorischen Elementes führte zu einer signifikanten Verminderung der Fähigkeit von Ewing Sarkom Zellen Stress Granules unter Stress zu bilden. Dies erinnert an die sehr ähnlichen Konsequenzen der Verminderung der Expression von TDP-43, eines Bestandteils der Stress Granules, dessen Regulation ebenfalls ein Ziel Ewing Sarkom assoziierter genetischer Variation ist. Parallel beobachteten wir eine drastische Verminderung der Fähigkeit von Ewing Sarkom Zellen unter Oberflächen unabhängigen Kulturbedingungen zu wachsen, einer Bedingung, die der des Tumorwachstums in vivo sehr nahe kommt. Vorläufige Resultate zeigen, dass SRP14-AS1 an das Protein SRP14 bindet, welches ebenso eine Komponente von Stress Granules darstellt. Diese Ergebnisse legen daher eine funktionelle Verbindung zweier Genprodukte nahe, die von zwei unabhängigen genomischen Ewing Sarkom Prädispositionsregionen kontrolliert werden. **Deshalb wird dieses Projekt die Rolle von Stress Granules in der Pathogenese des Ewing Sarkoms und die Mechanismen, durch welche Variationen in der Expression von SRP14-AS1 und TDP-43 die Anfälligkeit für diese Erkrankung beeinflussen, erforschen.** In einem umfassenden Arbeitsprogramm werden wir im Detail die dynamische Regulation und die Mechanismen der frühen Stress Antwort, der funktionellen Interaktion von Ewing Sarkom Anfälligkeitsloci in der Bildung von Stress Granules, und die Rolle der langen, nicht-kodierenden RNA SRP14-AS1 und der damit assoziierten Proteine in diesem Prozess erforschen. Diese Ziele wollen wir durch Anwendung modernster Gene-Editing, epigenetischer und proteomischer Methoden erreichen. Zuletzt werden wir erforschen, ob SRP14-AS1 Expression als ein potentieller prediktiver Biomarker für die Anfälligkeit für das Ewing Sarkom dienen kann, und ob Substanzen, die Stress Granules inhibieren, anti-Tumor Aktivität aufweisen. **Dieses Projekt wird deshalb völlig neue Einsichten in neuartige Mechanismen der Tumörprädisposition, die von langer nicht-kodierender RNA vermittelt wird, erbringen.**