

Maria Theresia Haller
Dr. med.

Analyse von Annexin A2 und Annexin A3 in Lebermetastasen epithelialer Tumoren unter besonderer Berücksichtigung kolorektaler Karziome

Geboren am 21.10.1983 in Wangen im Allgäu
Staatsexamen am 04.12.2009 an der Universität Heidelberg
Promotionsfach: Pathologie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. K. Brand

Die in dieser Studie angefertigten TMAs umfassen Kollektive häufig in die Leber metastasierender Karzinome sowie deren korrespondierende Primärtumoren. Diese Kollektive eignen sich daher besonders für ein effizientes Screening von neuen onkogen- oder tumorsuppressiv-wirkenden Zielgenkandidaten und Biomarkern, insbesondere für Fragestellungen im Bezug auf die Invasion und Metastasierung.

Im Allgemeinen zeigte sich in den primären und hepatisch metastasierten Karzinomen eine höhere Expression von Annexin A2 und eine niedrigere Expression von Annexin A3 als in nicht-tumorösem, normalem Lebergewebe.

Für die Kolonkarzinome konnte eine Annexin A2-Überexpression bereits auf transkriptioneller Ebene nachgewiesen werden, was sich auch auf Proteinebene bestätigte. Dabei war die Annexin A2-Expression im Metastasenzentrum höher als peripher in der Tumorinvasionsfront. Zudem unterschied sich die Annexin A2-Expression nicht signifikant zwischen metastasierten und nicht-metastasierten kolorektalen Karzinomen, was eher gegen einen proinvasiven Effekt der Annexin A2-Überexpression in dieser Tumorentität spricht. Möglich erscheint jedoch, dass der subzellulären Lokalisation mit diffuser membranständiger Annexin A2-Expression eine proinvasive Funktion zukommt, wobei die Interaktion mit CD147 oder die Aktivierung von tPA, Cathepsin B oder Tenascin C beteiligt sein könnten. Da die Annexin A2-Überexpression in der überwiegenden Mehrzahl der untersuchten Karzinome nachweisbar war, könnte dies für einen proliferationsfördernden Effekt des zytoplasmatisch überexprimierten Annexin A2 sprechen. Diese Hypothese wird auch durch den Nachweis einer Expressionszunahme mit zunehmender Dedifferenzierung in Leberzellkarzinomen unterstützt. Zudem ist bei hochdifferenzierten Lebertumoren der fehlende Nachweis einer diffusen sinusoidalen Annexin A2-Expression prädiktiv für einen benignen Lebertumor, was unter Umständen in der Leberbiopsiediagnostik hilfreich sein könnte.

Bei allen untersuchten Entitäten zeigte sich, dass an der Tumorinvasionsfront eine Reduktion der Annexin A3-Expression zu verzeichnen war, was möglicherweise zu einer proinvasiven Konstellation beitragen könnte; jedoch in weiteren funktionellen Analysen im Detail bestätigt werden sollte. In Leberzellkarzinomen zeigte sich eine graduelle Abnahme der Annexin A3-Expression mit der Tumordifferenzierung, was in Verbindung mit dem potentiell proinvasiven Effekt der Annexin A3-Herabregulation an der Invasionsfront für eine mögliche tumorsuppressive Funktion von Annexin A3 spricht. Die Rekonstitution von Annexin A3 in Karzinomen, könnte demnach antitumoral wirken, was zukünftige Studien mit dieser Fragestellung indiziert.

