

Fee Klupp  
Dr. med

## **Analyse der Genexpression und prognostische Bedeutung von Micro – Ribonukleinsäuren in der Invasionsfront kolorektaler Lebermetastasen**

Promotionsfach: Chirurgie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Jürgen Weitz

Micro – RNAs sind in viele sowohl physiologische als auch pathologische Prozesse involviert. Sie sind an allen grundlegenden zellulären Funktionen wie Zelldifferenzierung, Proliferation, Apoptose und Angiogenese beteiligt. Insgesamt liegen 98 von 186 (52,2%) micro – RNA Genen in Krebs – assoziierten genomischen Regionen oder fragilen Stellen des Genoms. Mutationen an diesen Genloki führen zu Tumoren mit veränderten micro – RNA Expressionsprofilen.

In dieser Doktorarbeit wurde das Vorliegen und der Einfluss einer differentiellen Regulierung von micro – RNAs in humanen kolorektalen Lebermetastasen nach Leberteileresektion untersucht. Hierzu wurden die Kompartimente reines Lebergewebe, Leberinvasionsfront, Tumorinvasionsfront und reines Tumorgewebe mittels Lasermikrodissektion selektiert. Zur Gewinnung eines globalen Überblickes der micro – RNA Expression wurde eine Microarrayanalyse durchgeführt. In der zur weiteren Validierung erhobenen qRT - PCR konnte eine für die Leberinvasionsfront spezifische, sowie signifikant verminderte Expression von miR – 19b-1, miR – 21-1, miR – 194-1, miR – 1275 und let – 7b nachgewiesen werden. Eine tumorinvasionsfrontspezifisch signifikant verminderte Expression konnte für miR – 143, miR – 145 und let – 7b festgestellt werden. In der Univariateanalyse der Patientendaten zeigte sich, dass erhöhte Expressionslevel von miR – 19b-1 und miR – 194-1 in der Leberinvasionsfront mit einem signifikant verkürzten Rezidiv – freien Überleben, sowie einem signifikant verkürzten Gesamtüberleben einhergehen. Eine verminderte Expression von let – 7 in der Tumorinvasionsfront ist mit einem signifikant verkürzten Gesamtüberleben vergesellschaftet.

Die onkogene micro – RNA miR – 19b-1 ist Teil der miR – 17 – 92 Familie. Durch die Fähigkeit der Inhibition von Angiogeneseinhibitoren wie TSP1 oder CTGF ist miR – 19b-1 in der Lage die Tumorangiogenese zu fördern. MiR – 21-1 trägt ihren Teil zur Tumorprogression unter anderem durch Inhibition tumorsupprimierender Gene wie PTEN und PDCD4 bei. Der Einfluss von miR – 194-1 auf Tumorprogression und Überleben könnte durch die Inhibition von hepatisch aktivierten Sternzellen und die damit verbundene verringerte Ausbildung einer fibrotischen Kapsel um die Lebermetastase begründet sein.

Micro – RNA let – 7 übt ihre tumorsupprimierenden Eigenschaften unter anderem durch Inhibition von Onkogenen wie K - RAS und MYC aus. Ebenso hemmt miR – 143 die K – RAS Expression. MiR – 145 ist durch Unterdrückung der Expression von MUC 1 in der Lage die Metastasenentstehung zu inhibieren.

Ihre genregulatorischen Eigenschaften und der Einfluss von micro – RNAs auf das Überleben schreiben ihnen eine Rolle als prognostische Marker zu. Zudem eröffnen micro - RNAs die Option auf neue therapeutische Ansätze. Micro – RNA Transfektionen oder modifizierte, synthetische Antisense Oligonukleotide oder auch AMOs (anti – miRNA oligonucleotides), die eine spezifische Inhibition von micro – RNAs ermöglichen, wurden bereits in Zellkulturen und Tierversuchen erfolgreich eingesetzt. Jedoch birgt die Inhibition bzw. Transfektion von spezifischen micro – RNAs auch Risiken, da eine micro – RNA mehrere hundert Ziel – mRNAs besitzt. Hierdurch können unerwünschte Nebenwirkungen durch Inhibition oder auch Aktivierung anderer Gene entstehen.

Die Ergebnisse dieser Doktorarbeit zeigen, dass micro – RNAs für das Invasionsverhalten kolorektaler Lebermetastasen eine wichtige Rolle spielen und sowohl das Rezidiv – freie Überleben, sowie das Gesamtüberleben von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen beeinflussen. Somit wird das Potential dieser micro – RNAs als Prognoseparameter in kolorektalen Lebermetastasen aufgezeigt. Darüber hinaus lässt sich diskutieren, in wieweit eine spezifische Inhibition bzw. eine Transfektion dieser micro - RNAs Einfluss auf das Wachstum und die Prognose von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen nehmen könnte. Diese Auswirkungen gilt es in Zukunft näher zu untersuchen.