

Isabell Liebetrau
Dr. med.

Globale Micro-RNA Expressionsanalyse im Tumorstroma kolorektaler Metastasen und Identifizierung einer Micro-RNA-Signatur als Prognose- und Prädiktionsmarker

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

Das kolorektale Karzinom ist in Deutschland mit ca. 70000 Neuerkrankungen pro Jahr bei beiden Geschlechtern die zweithäufigste Krebserkrankung. Der Tod ist in den meisten Fällen Folge der Metastasierung kolorektaler Karzinome. Dabei gehören die Leber und die Lunge zu den am häufigsten betroffenen Organen.

Kolorektale Karzinome und Metastasen des kolorektalen Karzinoms bestehen aus Tumorgewebe und dem umliegenden Bindegewebe, das auch Tumorstroma genannt wird. Das Tumorstroma setzt sich aus der Extrazellulärmatrix und verschiedenen Zellpopulationen, wie z.B. Immunzellen, Perizyten, tumorassoziierten Fibroblasten und tumorassoziierten Makrophagen, zusammen. Durch Sekretion von Proteinase, Wachstumsfaktoren und Angiogenesefaktoren beeinflussen Zellen des Tumorstromas die Invasion und Metastasierung von Tumorzellen. Die Expression dieser Faktoren wird möglicherweise durch miRNAs reguliert.

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurde das Vorliegen von miRNA-Expressionsunterschieden im Tumorstroma und Tumorgewebe humaner kolorektaler Leber- und Lungenmetastasen untersucht. Durch Laser-Mikrodissektion des Gewebes erfolgte die kompartimentspezifische Gewinnung von Tumorstroma und Tumorgewebe. Zur Identifikation differentiell exprimierter microRNAs im Tumorstroma und Tumorgewebe der kolorektalen Leber- und Lungenmetastasen wurde zunächst eine globale miRNA-Expressionanalyse anhand Microarrays durchgeführt. Dadurch konnten 27 miRNAs identifiziert werden, die im Tumorstroma der Leber- und Lungenmetastasen signifikante Expressionsunterschiede zum Tumorgewebe zeigten.

Durch die RT-Q-PCR wurden die Expressionen von 11 miRNAs im Tumorstroma kolorektaler Leber- und Lungenmetastasen weiter untersucht. Es wurden erhöhte Expressionen der miR-21, miR-125b, miR-127-3p, miR-145 sowie miR-199a-3p und miR-199a-5p und verminderte Expressionen der miR-192, miR-215 und miR-194 im Tumorstroma

von Leber- und Lungenmetastasen nachgewiesen. MiR-429 war im Tumorstroma der Lungenmetastasen niedriger exprimiert als im Tumorgewebe und zeigte in den Lebermetastasen keine differentielle Regulierung in den beiden Kompartimenten.

Die Korrelation der Patientendaten mit den RT-Q-PCR-Expressionsergebnissen führte zur Identifikation von prognostisch relevanten miRNAs im Tumorstroma und Tumorgewebe kolorektaler Lebermetastasen. Dabei waren hohe Expressionen der miR-127-3p, miR-192 und miR-429 im Tumorstroma prognostisch ungünstig hinsichtlich der Überlebenszeit der Patienten. Im Tumorgewebe waren erhöhte Expressionen der miR-194, miR-199a-5p und miR-429 mit einer signifikant verkürzten Überlebenszeit assoziiert.

Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen auf eine überwiegend metastasenfördernde Funktion des Tumorstromas durch Herabregulierung von tumorsuppressiven miRNAs und Überexpression von oncogenen miRNAs in diesem Kompartiment hin. Es konnten jedoch auch erhöhte Expressionsprofile von miRNAs mit oncogenen und tumorsuppressiven Eigenschaften im Tumorstroma der Metastasen nachgewiesen werden. Ihre Funktion muss in weiterführenden Studien analysiert werden

Zudem konnte für fast alle miRNAs ein ähnliches Expressionsmuster in beiden Metastasenorganen nachgewiesen werden. Diese Beobachtung spricht für den potentiellen Einsatz von miRNAs aus dem Tumorstroma als diagnostische und prädiktive Marker des metastasierten kolorektalen Karzinoms.