

Johannes Niklaas Deinhard Diers
Dr. med.

Expressionsanalyse von Transkriptionsfaktoren und deren Assoziation zur epithelial-mesenchymalen Transition beim Kolonkarzinom im Hinblick auf ihre prognostische Bedeutung

Chirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Alexis Ulrich

Das Kolonkarzinom ist eine der häufigsten malignen Erkrankungen in der westlichen Welt. Streut diese Erkrankung in Form von Metastasen, geht dies mit einer deutlich verschlechterten Prognose für die betroffenen Patienten einher. Die Epithelial-Mesenchymale-Transition (EMT) nimmt eine Schlüsselstellung in der Tumorentwicklung und in dem Prozess der Metastasierung ein. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Arbeit die Expression von zehn verschiedenen Faktoren untersucht, die im Rahmen der EMT oder in EMT-assoziierten Prozessen eine wichtige Rolle spielen.

Dazu wurden 104 Patienten, die aufgrund eines Adenokarzinoms des Kolon im Zeitraum von 2007 bis 2012 an der Chirurgischen Klinik der Universität Heidelberg operiert wurden, nach Erhalt eines positiven Ethikvotums und Einholung ihres schriftlichen Einverständnisses in die vorliegende Studie eingeschlossen. Es wurde eine Multiplexanalyse basierend auf Luminex®100-Technologie der folgenden Transkriptionsfaktoren in Kolonkarzinomgewebe, korrespondierender Kolonmukosa, sowie in einer kleinen Anzahl von Lebermetastasen- und Lebergewebe dieser Patienten durchgeführt: HIF-1, NFκB, SMAD, PAX-3, PAX-5, STAT 1, STAT 3, STAT 4, STAT 5 und E2F1. Die Daten der Expressionsanalyse wurden mit klinischen Parametern der Patienten insbesondere dem Gesamtüberleben und dem M-Status verglichen.

Die Expressionsanalyse ergab, dass STAT 4 und 5 signifikant vermehrt in Kolonkarzinomgewebe exprimiert wurden, während sich STAT 3, SMAD, NFκB, HIF-1 und PAX-5 signifikant vermehrt in der Mukosa fanden. SMAD wurde in Lebermetastasen im Vergleich zum Lebergewebe signifikant stärker exprimiert. Die Expressionsquotienten Tumor/Schleimhaut von STAT 4 und 5 waren bei Patienten mit Fernmetastasen signifikant vermindert, wohingegen die Expressionsquotienten von STAT 1 und 3, SMAD, NFκB, HIF-1, E2F1, PAX-3 und 5 bei Patienten mit einem M1-Status signifikant erhöht waren. Erhöhte Expressionsquotienten Tumor/Schleimhaut der Transkriptionsfaktoren STAT 4 und 5 waren mit einem signifikant verlängerten durchschnittlichen Gesamtüberleben assoziiert, während erhöhte Expressionsquotienten von STAT 1 und 3, SMAD, NFκB, HIF-1, E2F1 und PAX-3 mit einem signifikant verkürztem durchschnittlichen Gesamtüberleben einhergingen. Eine erhöhte STAT 3/5-Ratio korrelierte signifikant mit dem Vorliegen von Fernmetastasen, einem geringeren Gesamtüberleben und erwies sich in der multivariaten Analyse als unabhängiger Prognosefaktor für ein verkürztes Gesamtüberleben. Die untersuchten Transkriptionsfaktoren, die eine Assoziation mit dem Vorliegen von Fernmetastasen im initialen Staging und dem Gesamtüberleben zeigten, könnten zukünftige Biomarker darstellen. Hierzu bedarf es jedoch der Durchführung weiterer, größer angelegter Studien.