



Die klinische Relevanz und Funktion von „Deleted in liver cancer 1“ im Magenkarzinom

Autor: Jan Philipp Köhler
Institut / Klinik: II. Medizinischen Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. M. Ebert

Das Magenkarzinom stellt trotz der Entwicklung in der Therapie und Diagnostik die dritt häufigste krebsassoziierte Todesursache in der Welt im Jahr 2012 dar, besonders in den weniger wirtschaftlich stark entwickelten Ländern im südostasiatischen Raum ist die Prävalenz und Mortalität weiterhin hoch. Außerdem sind die kurativen Therapieoptionen bei einem fortgeschrittenen bzw. metastasierten Karzinom stark limitiert. Daher sind weitere Forschungsarbeiten bezüglich potentieller Prognosemarker zur Früherkennung der Erkrankung und zielgerichtete Therapieoptionen bei einem fortgeschrittenen Magenkrebs unabdingbar.

Ein für die Forschung des Magenkarzinoms potentiell interessantes Gen stellt Deleted in Liver Cancer 1 (DLC1) dar. Es ist ein seit mehreren Jahren intensiv erforschtes Gen, für das in einer Vielzahl von Karzinomen, wie dem namensgebenden hepatozellulärem Karzinom, Prostata- oder Mammakarzinom, eine tumor- und metastasensuppressive Wirkung nachgewiesen werden konnte, insbesondere in Bezug auf die Adhäsions-, Migrations- und Invasionseigenschaften der Tumorzellen. Es ist vor allem an den Fokal-Kontakten der Zellmembran lokalisiert und kann u.a. über seine RhoGAP-Domäne die Aktivität von RhoA und daraus folgend auch die Aktinstruktur der Zelle und die Adhäsions- und Migrations-eigenschaften der Zelle steuern. Des Weiteren sind auch mehrere RhoGAP-unabhängige Suppressionsmechanismen mittels Interaktion mit Caveolin-1, der fokalen Adhäsionskinase oder Tensin-2 für DLC1 beschrieben. Trotz des in der Literatur bekannten Verlustes von DLC1 im Magenkarzinom durch Hypermethylierung des Promoters und Deacetylierung von Histonen, sind bislang noch keine Studien vorhanden in denen untersucht wird, ob einerseits DLC1 einen prognostischen Marker für das Magenkarzinom darstellen könnte und andererseits ob und in welchem Ausmaß DLC1 auch eine tumor- oder metastasensuppressive Funktion in Magenkarzinomzellen einnimmt.

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit konnte durch immunhistochemische Analysen von humanen Magentumorproben gezeigt werden, dass, wie aus der Literatur bereits bekannt, eine signifikante Abnahme ($p < 0,0001$) im Epithel des Tumorgewebes gegenüber des Normalgewebes vorliegt. Des Weiteren wurden signifikante Korrelationen zwischen der Abnahme der DLC1 Expression und dem mit einer schlechten Prognose assoziierten steigenden Dedifferenzierungsgrad ($p = 0,0174$) und dem diffusen Typ nach Laurén ($p = 0,03$) gefunden. Ebenfalls konnte ein signifikanter Trend zwischen dem steigenden Tumorstadium und der Abnahme der DLC1 Expression festgestellt werden ($p = 0,0421$). Auch ergab sich bei der Analyse des Metastasenstatus, dass bei einem positiven Metastasenstatus es, nach einem initialen Verlust von DLC1, zu einer erneuten Zunahme von diesem im Tumorgewebe kommt. Dieser Befund deutet auf ein dynamischeres Geschehen der DLC1 Expression als bisher vermutet hin. Zusammengefasst erscheint DLC1 als ein prognostisch relevanter Biomarker im Magenkarzinom, der durch weitere Studien, insbesondere durch die Korrelation der Überlebenszeit mit der DLC1-Expression, evaluiert und bestätigt werden sollte.

In den nachfolgenden Zellversuchen konnte durch Überexpression des DLC1 durch Transfektion in den Magen-zellen eine signifikante Steigerung der Adhäsions- und Reduktion der Migrations- und Invasionseigenschaften der untersuchten AGS- und HEK293T-Zellen nachgewiesen werden. Ein Einfluss von DLC1 auf die Proliferationsrate der untersuchten Zellen konnte nicht nachgewiesen werden, sodass fraglich erscheint, ob DLC1 ein vollwertiger Tumorsuppressor des Magenkarzinoms ist. An Hand der in dieser Arbeit gezeigten Ergebnisse erscheint es wahrscheinlicher, dass DLC1, wie schon für andere Tumore vermutet, ein Metastasensuppressor im Magenkarzinom ist. Auf Grund dessen erscheint DLC1 als ein potentielles Zielgen zur Therapie von Metastasen und die Erforschung der Mechanismen von DLC1 im Magenkarzinom sollte, insbesondere durch weitere in vivo Studien, intensiviert werden.