



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Die Interaktion des Kernrezeptors PPAR γ mit der Lipidphosphatase
MTMR7 im kolorektalen Karzinom**

Autor: Philip Weidner
Institut / Klinik: II. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. M. Ebert

Der Kernrezeptor Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor- γ (PPAR γ) stellt einen bedeutenden Faktor an der Schnittstelle zwischen Lebensstil, Metabolismus und Entzündung einerseits und der individuellen genetischen Prädisposition andererseits dar, die zu Karzinogenese und Tumorprogression im kolorektalen Karzinom beitragen. Insbesondere die enge funktionelle Verknüpfung mit der Ras-Raf-MAPK-vermittelten Signalkaskade auf genomischer wie nicht-genomischer Ebene macht den Kernrezeptor zu einem interessanten Ansatzpunkt im Kontext kolorektaler Tumore, sind es doch aktivierende Mutationen eben jener Signalkaskade, die einen limitierende Faktoren in der zielgerichteten Therapie dieser und anderer Tumorentitäten darstellen. Dabei hat die Aktivierung des Ras-Raf-MAPK-Signalwegs eine subzelluläre Lokalisationsänderung des Kernrezeptors von nukleär nach zytosolisch zur Folge, die die antiproliferative genomische Aktivität von PPAR γ reduziert. Die zytosolische Funktion des Rezeptors ist jedoch nach wie vor unklar. In diesem Zusammenhang konnte das „myotubularin related“ Protein 7 (MTMR7) von der Arbeitsgruppe Burgermeister als zytosolischer Bindepartner des Kernrezeptors identifiziert werden, eine Phosphatase, deren physiologische Funktion jedoch noch weitgehend unbekannt ist und die den das zelluläre Überleben fördernden Faktoren zugerechnet werden.

In dieser Arbeit, gefördert durch Ca158 (DKFZ-MOST) konnte gezeigt werden, dass MTMR7 sowohl die Insulin- und EGF-vermittelte Aktivierung der „extracellular signal regulated“-Kinasen 1/2 (ERK1/2) hemmt - Zielproteinen der Ras-Raf-MAPK-Kaskade – als auch die des PI3K-AKT-mTORC1/2-Signalwegs, was zu einem verminderten Wachstum und Überleben humaner, kolorektaler Karzinomzelllinien mit aktivierenden Ras- und PI3K-Mutationen führt. Die Effekte der Überexpression des Proteins konnten durch Inkubation mit dem PPAR γ -Agonisten Rosiglitazone verstärkt werden. Gleichzeitig hemmte die MTMR7-Überexpression die Rosiglitazone vermittelte ERK1/2-Aktivierung, ein Mechanismus, der für die mit PPAR γ -Agonisten assoziierten karzinogenen Effekte mitverantwortlich gemacht wird. Mit Blick auf die Rolle der MTMR7-Expression im kolorektalen Karzinom konnte ein Expressionsverlust in einer signifikanten Anzahl von kolorektalen Karzinom-Präparaten nachgewiesen werden. Als Risikofaktoren für den MTMR7 Verlust konnten ein Typ 2 Diabetes mellitus und „loss of imprinting“ des IGF2-Gens identifiziert werden, Konditionen, die eine vermehrte Insulinrezeptoraktivität mit sich bringen. Eine durch die MTMR7-Überexpression bedingte Verminderung des proliferativen Effekts der Hyperinsulinämie konnte in kolorektalen Karzinomzelllinien gezeigt werden. Zusätzlich konnte eine Expression der MTMR7-mRNA in sämtlichen untersuchten murinen Geweben nachgewiesen werden, so dass das bereits bekannte MTMR7-Expressionsprofil erweitert werden konnte. Der Einfluss einer hyperinsulinämischen metabolischen Situation auf die MTMR7-mRNA-Expression wurde mit Hilfe des db/db-Mausmodells untersucht. Hier zeigte sich in Dickdarm und Hirn-Gewebe eine signifikant gesteigerte mRNA-Expression in den für die Leptinrezeptormutation homozygoten Tieren verglichen mit der Kontrollgruppe. Diese Arbeit beschreibt mit MTMR7 einen neuen Baustein an der Schnittstelle zwischen Metabolismus und Tumorbiologie. Insbesondere eine Bedeutung unter Bedingungen des metabolischen Syndroms lässt sich vermuten. In den durchgeführten Experimenten zeigte sich eine bisher nicht vorbeschriebene Funktion der Phosphatase als dualer Ras- und mTORC-Inhibitor, die durch einen bereits verfügbaren Wirkstoff verstärkt werden kann. Die kolorektale MTMR7-Expressionsverlustrate von etwa 50% unterstreicht die Bedeutung für die Biologie des Karzinoms. Gleichzeitig bleibt die Phosphatase ein mögliches Ziel in der Therapie eines ausreichend großen Patientenkollektivs, insbesondere in Zusammenhang mit aktivierenden Mutationen des Ras- und PI3K-Signalwegs.