



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

**Die Beeinflussung zentraler Signalkaskaden von Inflammation und
kolorektaler Karzinogenese durch die Lipidphosphatase
Myotubularin-Related Protein-7**

Autor: Torsten Christian Schroeder
Institut / Klinik: II. Medizinische Klinik
Doktormutter: Dr. rer. nat. E. Burgermeister

Hintergrund

Die molekulare Pathologie der weit verbreiteten kolorektalen Karzinome beruht auf Treibermutationen in den WNT- β -Catenin- und EGF-assoziierten Signalwegen. Im Besonderen stellen KRAS-Mutationen in der Tumorthherapie eine große Herausforderung dar. Die Lipidphosphatase MTMR7 gehört zu den Myotubularinen, eine Gruppe von PtlNs-Phosphatasen, deren Funktion im Vesikeltransport beschrieben ist. Unsere Arbeitsgruppe zeigte, dass MTMR7 in gastro-intestinalen Tumormodellen eine Verringerung der K-RAS nachgeschalteten MEK1/2-ERK1/2 und AKT-Phosphorylierungen bewirkt. Zudem wurde eine agonistische Aktivität zu dem Peroxisomen-Proliferator-aktivierten Rezeptor γ (PPAR γ) gezeigt. Dadurch entfaltet PPAR γ seine genomische, antiproliferative Wirkung. In der aktuellen Arbeit wurden neben der EGFR-RAS-Signalkaskade weitere Signalwege auf den Einfluss durch MTMR7 untersucht.

Material und Methoden

Es wurden Luziferase-Reporter-Gen-Tests durchgeführt, bei denen Modell- und kolorektale Tumorzellen mit Vektoren wichtiger Signalwege transfiziert wurden (PPAR γ Response Element (PPRE), Serum Response Element (SRE), Topflash-TCF4/ β -Catenin, NF κ B-responsive Reporter, PDL1 Promotor). Zudem wurden die Zellen mit MTMR7-Expressionsplasmid kotransfiziert, oder mit MTMR7-CC-Peptid behandelt. Des Weiteren wurden Western Blots und immun-histochemische Färbungen eines gastrointestinalen Maus-Tumormodells durchgeführt.

Ergebnisse

MTMR7 hemmte die Serum response element-abhängige Promotoraktivität, sowie die Topflash-TCF4/ β -Catenin-Reporter-Aktivität und verringerte den zellulären Gehalt von nukleärem aktivem β -Catenin. Die Aktivität des PDL1 Promotors und des PPRE wurden dagegen durch die Behandlung mit dem MTMR7-CC-Peptid verstärkt. Die Aktivität von NF κ B wurde nicht beeinflusst. Immunhistochemische Auswertungen des Maus-Modells zeigen eine relative Verringerung von nukleärem β -Catenin, ERK1/2 und einen verminderten Ki67-Index.

Schlussfolgerung und Ausblick

MTMR7 bewirkt eine Hemmung der EGFR-RAS-Signalkaskade auf der genomischen Ebene. Diese Hemmung könnte wiederum eine verminderte Inhibition von PPAR γ bewirken. Dadurch und durch die bereits bekannte agonistische Interaktion von MTMR7 und PPAR γ könnte die PPAR γ -abhängige Aktivierung des PDL1-Promotors verstärkt werden. Die Hemmung des WNT- β -Catenin-Signalweges könnte durch eine Interaktion oder Beeinflussung von PPAR γ und β -Catenin vermittelt sein, wodurch die Aktivität des Letzteren vermindert wird. Eine PPAR γ -unabhängige WNT-Inhibition erscheint auch möglich und könnte mit der subzellulären Lokalisation von MTMR7 zusammenhängen. Zusammenfassend weisen die erhobenen Daten daraufhin, dass MTMR7 als Tumorsuppressor wirken kann. Die molekularen Mechanismen sollten in zukünftigen Experimenten auf eine mögliche therapeutische Relevanz im KRK geprüft werden.