

Laila Jötten

Dr. med.

## **Expression von microRNA-18a beim metastasierten kolorektalen Karzinom: Einfluss auf Prognose, Progression und Therapie**

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Martin Schneider

In dieser Arbeit wurde die Expression von microRNA-18a beim metastasierten kolorektalen Karzinom und deren Einfluss auf Prognose, Progression und Therapie untersucht. Dabei zeigte sich eine deutlich verstärkte Expression von microRNA-18a in Gewebeproben des kolorektalen Karzinoms und dessen Lebermetastasen im Vergleich zu gesundem Lebergewebe. Bei der statistischen Auswertung der zugehörigen Patient\*innendaten zeigte sich ein signifikant verlängertes, progressionsfreies Überleben bei erhöhter Expression von microRNA-18a. Mit in vitro Experimenten an einer Zellkultur einer kolorektalen Lebermetastase wurde der Einfluss von microRNA-18a auf die Tumorgenese auf zellulärer Ebene untersucht. Dabei konnte eine onkogene Wirkweise von dieser festgestellt werden. Eine Suppression von microRNA-18a, mittels spezifischem Knockdown, senkte die Fähigkeit zur Zellmigration signifikant. Bezüglich der onkogenen Aktivität von microRNA-18a und dem gleichzeitig verlängerten Überleben entstand der Verdacht einer möglichen Beeinflussung der onkologischen Therapie durch eine veränderte Expression von microRNA-18a. Ergänzend zu den diesbezüglich bereits vorhandenen Hinweisen in der Literatur konnte im Rahmen dieser Arbeit ein mit der Expression von microRNA-18a korrelierendes, verbessertes, progressionsfreies Überleben unter einer Therapie mit 5-Fluorouracil, Folinsäure und Oxaliplatin beim metastasierten kolorektalen Karzinom nach Leberteilektomie gezeigt werden. Diese Ergebnisse konnten bei nachfolgenden in vitro Experimenten an der Zellkultur für Folinsäure und Oxaliplatin reproduziert werden. Gleichzeitig konnte eine unter erhöhter Expression von microRNA-18a verstärkte Zelltoxizität von Folinsäure dargestellt werden. Diese Beobachtung liefert den Hinweis auf eine mögliche, eigenständige Toxizität von Folinsäure, welche bislang in der Krebstherapie lediglich als Adjuvans zur Verstärkung der Wirksamkeit von 5-Fluorouracil eingesetzt wurde. Diese Resultate stimmen mit den wenigen diesbezüglichen Forschungsergebnissen in der Literatur überein. Zuletzt wurde im Rahmen dieser Arbeit der Einfluss von microRNA-18a auf mögliche Zielgene untersucht. Die Auswahl der getesteten Proteine erfolgte basierend auf einer ausführlichen Literaturrecherche mittels Pubmed und miRDB. So-wohl für SMAD2, als auch für ULK1 konnte eine indirekt von microRNA-18a abhängige Veränderung in der Expression festgestellt werden, was sie zu potentiellen Zielgenen von microRNA-18a macht und Aufschluss über die zelluläre Wirkweise und Funktion von microRNA-18a gibt.