



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

**Über die Rolle der Cryptochrome in Karzinogenese und  
Therapieresistenz des kolorektalen Karzinoms**

Autor: Lennart Hermann Malz  
Institut / Klinik: II. Medizinische Klinik  
Doktormutter: Prof. Dr. E. Burgermeister

Das kolorektale Karzinom (CRC) gehört zu den häufigsten Krebserkrankungen und fordert jährlich viele Todesopfer. Obwohl einige Patienten von Immuntherapien oder Angiogenesehemmern profitieren, bleibt die Prognose im metastasierten Stadium schlecht. Ein Grund für die starke Therapieresistenz ist die hohe Komplexität der Tumorstruktur. Tumororganoiden aus Patientenbiopsien sind ein interessanter Ansatz das komplexe System besser zu verstehen.

Ein weiterer Faktor, der zunehmend an Bedeutung gewinnt, ist der zirkadiane Rhythmus, der alle wichtigen molekularen Funktionen reguliert und eine Rolle bei der Entstehung und dem Therapieansprechen von Krebs spielt. Im kolorektalen Karzinom ist CRY1, ein starker Repressor der zirkadianen Regulationsschleife, überexprimiert. Diese Überexpression steht in direkter Korrelation mit der Krankheitsschwere und der Progression des Karzinoms.

Unser Ziel war es die Wirkung von CRY-Protein-modulierenden Pharmaka auf die Expression von Zielgenen, die mit der Progression und Therapieresistenz des CRC assoziiert sind zu untersuchen.

Wir konnten zeigen, dass der zirkadiane Steuerkreis seine Funktionsfähigkeit auch in Tumororganoiden beibehält, und sich seine Bestandteile pharmakologisch beeinflussen lassen. Es wurde gezeigt, dass durch die Stabilisierung von CRY1 und CRY2 die Gene der „inneren Uhr“ auf mRNA-Ebene reprimiert werden. Dies steht im Einklang mit dem Modell der Negativregulation, bei dem CRY-Proteine das BMAL1:CLOCK-Heterodimer inhibieren und damit die Transkription von CRY-mRNAs verhindern.

Die Stabilisierung von CRY-Proteinen führte weiterhin zu einer erhöhten Sekretion von VEGF-A, was auf eine Superrepression der CRY-mRNA zurückzuführen ist. Die Inhibition von CRY-Proteinen könnte hingegen zu einer Derepression der CRY-mRNA führen, was eine Verminderung der VEGF-A-Sekretion zur Folge hätte.

In Bezug auf die Zellproliferation zeigte sich, dass der Einsatz des CRY-Stabilisators zelllinienabhängige, proliferationshemmende Effekte hatte. Bei den Tumororganoiden wurde nach fünf Tagen eine verlässliche Reduktion der Proliferation beobachtet. Die Organoiden zeigten Resistenzen gegenüber Bevacizumab und Hämin. Diese Resistenzen konnten jedoch durch die zusätzliche Anwendung des CRY-Stabilisators überwunden werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Cryptochrome sowohl tumorsuppressive als auch tumorfördernde Eigenschaften besitzen. Ein Ansatz, der auf den tumorsuppressiven Effekten von Cryptochromen basiert, könnte in individuell angepassten Therapieregimen für Patienten genutzt werden.