

Erhöhte Memo-1 Konzentrationen fördern die Metastasierung und sind mit einer schlechten Prognose für den Darmkrebs assoziiert.

Der Darmkrebs bzw. das Kolonkarzinom ist eine bösartige Neoplasie des Dickdarms und stellt eine der häufigsten Krebserkrankungen in westlichen Industrieländern dar. Ein Großteil der kolorektalen Karzinome entsteht auf dem Boden epithelialer Dysplasien, einer zunehmenden Entdifferenzierung der Zellen, bis es schließlich über das Adenom zu einem invasiven Karzinom kommt. Letzteres mündet in bis zu 30-40% der Fälle in eine lokal infiltrierende und potentiell metastasierende Neubildung des Dickdarmdrüsenepithels. Das Resultat sind metastatische Absiedlungen, welche sich vorrangig in Leber, Lunge und zentralen Nervensystem manifestieren. Trotz neuer diagnostischer Möglichkeiten und multimodalen Therapieansätzen, liegt die 5-Jahres Überlebensrate für das metastasierte Kolorektalkarzinom lediglich bei ~10-15%.

Im Rahmen unserer Forschung, konnten wir in Patiententumoren das Memo-1 (Mediator-of-Motility-1) Protein als häufig überexprimiert identifizieren. Memo-1 wurde erstmalig 2004 in Brustkrebszellen beschrieben. Wir konnten aktuell für Memo-1 in Darmkrebszellen aufzeigen, dass dessen gesteigerte Expression mit einem deutlich aggressiveren Krankheitsverlauf im Patienten verbunden ist. Je mehr also vom Memo-1 Protein in Tumorzellen nachgewiesen werden kann, desto schlechter ist der Krankheitsverlauf bzw. die Prognose für den Patienten. Während die Patienten-Überlebenszeit bei Tumoren mit hoher Memo-1 Expression bei ca. 14 Monaten liegt, ist die Überlebenszeit bei Patienten mit Tumoren mit niedriger bzw. fehlender Memo-1 Expression, bei mehr als 36 Monaten. Somit konnten wir Memo-1 als potentiellen neuen Marker für aggressives Tumorzellwachstum identifizieren. Darüber hinaus gab es bislang keine Hinweise über zelluläre Faktoren, welche eine gesteigerte Memo-1 Expression in Tumorzellen begünstigen könnte. Innerhalb dieser Arbeit konnten wir nun die entsprechende Signalkaskade in Darmkrebszellen auf molekularer Ebene identifizieren. Hierbei scheint vor allem die extrazelluläre und Liganden-abhängige HER2/HER3 Rezeptor-Signalkaskadenaktivierung (EGFR-Familie) eine übergeordnete Rolle zu spielen. Auch konnten wir die Transkriptionsfaktoren AhR und ARNT als potentielle Schaltstelle zwischen extrazellulär aktiviertem HER2/HER3 Rezeptorkomplex und der gesteigerten Memo-1 Genexpression identifizieren. Die Unterdrückung der HER2/HER3-Aktivierung mittels Tyverb[®] (Lapatinib) einerseits, als auch die Inhibition der Aktivität der AhR/ARNT Transkriptionsfaktoren andererseits, resultierte in einer deutlich verminderten Memo-1 Expression. Als Folge konnten wir beobachten, dass Darmkrebszellen mit vermindelter Memo-1 Expression eine drastisch verminderte Migration und Invasion aufwiesen. Ob dieser Mechanismus möglicherweise auch in weiteren anderen Tumorentitäten Relevanz hat, ist derzeit Gegenstand unserer Untersuchungen.

Die in dieser Arbeit verwendeten Tumorproben resultierten ausschließlich aus der „Norddeutschen Tumorbank für Kolorektalkarzinome (*ColoNet*)“, ein von der Deutschen Krebshilfe e.V. gefördertes Verbund-Projekt der Standorte UK Hamburg-Eppendorf (Allg.

Chirurgie), UK Lübeck, UK Rostock und UK Greifswald, dessen Ziel es ist, unter standardisierten Bedingungen eine umfangreiche Biobank für Darmtumore zu etablieren.

Als Fazit lässt sich sagen, dass Memo-1 zukünftig als potentiell neuer Marker für aggressives Tumorzellwachstum dienen könnte. Des Weiteren scheint Memo-1 essentiell zu sein, um entsprechende extrazelluläre Signale über HER2/HER3-Rezeptoren direkt an das Zytoskelett weiterzuleiten. Die gezielte Inhibition von AhR/ARNT bzw. HER2/HER3 scheint daher eine neue Therapieoption für den Darmkrebs darzustellen. Die Blockade von HER2 als mögliche neue Therapieoption zur Verhinderung eines Krankheitsprogresses in Darmkrebs-Patienten, wird derzeit aktiv diskutiert und bereits in klinischen Studien getestet. Eine entsprechende Rationale für HER2 als neues „Therapie-Target“ in Darmtumorzellen wird durch unsere vorliegende Arbeit unterstützt.