

Bindung von Transkriptionsfaktoren korreliert mit ungünstiger Prognose bei Darmkrebs

Nach der chirurgischen Entfernung von Darmkrebs besteht für die Patienten viele Jahre das Risiko, dass der Tumor lokal wieder auftritt oder dass sich Metastasen bilden. Wissenschaftler aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum, dem Klinikum Mannheim und den beiden Münchener Universitäten untersuchen Faktoren, die möglichst frühzeitig Aussagen über den Krankheitsverlauf ermöglichen, um Hochrisikopatienten so früh wie möglich zu identifizieren.

Tumorzellen, die sich aus dem Gewebeverband gelöst haben und in benachbarte Gewebe eindringen, sind auf molekulare Scheren angewiesen, mit denen sie Eiweißbarrieren aus dem Weg räumen. Das Enzym uPA und sein Rezeptor uPAR bilden zusammen eine solche Proteinschere. In früheren Arbeiten hatte **Professor Dr. Heike Allgayer**, Leiterin der Klinischen Kooperationseinheit „Molekulare Onkologie solider Tumoren“ des Deutschen Krebsforschungszentrums, bereits gezeigt, dass das Vorhandensein dieser Moleküle auf Tumorzellen mit einem eher ungünstigen klinischen Verlauf der Erkrankung korreliert. Allgayer klärte außerdem, warum manche Tumorzellen große Mengen an uPAR bilden, andere dagegen nicht: Als „Promoter“ bezeichnete Schalterstellen in der Nähe des uPAR-Gens müssen durch bestimmte Schalterproteine, so genannte Transkriptionsfaktoren, aktiviert werden. Dadurch kommt die Produktion des uPAR-Proteins in Gang. In ihrer neuesten Untersuchung prüften Allgayer und ihre Mitarbeiter bei Darmkrebs, ob die Aktivierung der Schaltstellen für das uPAR-Gen bereits zu einem frühen Zeitpunkt Prognosen des Krankheitsverlaufs ermöglicht.

Im Rahmen der Studie wurde Tumorgewebe von 92 Patienten untersucht. Die Wissenschaftler analysierten die Bindung verschiedener Kombinationen von Transkriptionsfaktoren an die Promoterregionen des uPAR-Gens. Generell zeigten die Ergebnisse, dass Patienten umso länger überleben, je weniger Transkriptionsfaktoren an die uPAR-Promoter gebunden sind. Die Bindung einer bestimmten Kombination von drei Transkriptionsfaktoren ist mit einer besonders geringen Überlebenszeit assoziiert. Ein weiteres Ergebnis überraschte die Forscher besonders: Nach den klassischen Kriterien gilt die Prognose von Darmkrebspatienten, deren Tumoren chirurgisch vollständig entfernt werden konnten, als günstig. Anhand der Transkriptionsfaktor-Bindung identifizierten die Wissenschaftler unter diesen Patienten bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Nachbeobachtung eine Gruppe, deren Erkrankung so ungünstig verlief wie bei Betroffenen, deren Tumor nur unvollständig operiert werden konnte. Das zeigt, dass die Bindung an den uPAR-Promoter bei Darmkrebs ein unabhängiger, neuer und auch sehr früher Prognosefaktor ist: Er funktioniert bereits zu einem Zeitpunkt der Nachbeobachtung, an dem die Menge an uPAR selbst im Tumorgewebe noch keine Risikoabschätzung erlaubt.

„Das ist das erste Mal, dass der prognostische Wert der Bindung von Transkriptionsfaktoren systematisch untersucht wurde“, erläutert die Chirurgin und Molekularbiologin Heike Allgayer. „Gerade bei Erkrankungen wie Darmkrebs, die eine Nachbeobachtung von vielen Jahren erfordern, sind wir dringend darauf angewiesen, Faktoren zu identifizieren, die bereits frühzeitig Hochrisikopatienten definieren. Diese Patienten sollten dann besonders engmaschig überwacht und eventuell auch zusätzlich therapiert werden. Um aussagekräftige Tests für verschiedene Krebserkrankungen zu entwickeln, müssen wir in Zukunft die bekannten molekularen Marker systematisch auf ihren prognostischen Wert überprüfen.“

Gabriele D. Maurer, Jörg H. Leupold, Denis M. Schewe, Tobias Biller, Ronals E. Kates, Hans-Martin Hornung, Ulla Lau-Werner, Stefan Post und Heike Allgayer: Analysis of specific

transcriptional regulators as early predictors of independent prognostic relevance in resected colorectal cancer. *Clinical Cancer Research* 2007, Band 13, Seite 1123

Das Deutsche Krebsforschungszentrum hat die Aufgabe, die Mechanismen der Krebsentstehung systematisch zu untersuchen und Krebsrisikofaktoren zu erfassen. Die Ergebnisse dieser Grundlagenforschung sollen zu neuen Ansätzen in Vorbeugung, Diagnose und Therapie von Krebserkrankungen führen. Das Zentrum wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren e.V.

Diese Pressemitteilung ist abrufbar unter www.dkfz.de/pressemitteilungen

Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
D-69120 Heidelberg
T: +49 6221 42 2854
F: +49 6221 42 2968