

WBP-6.1 Die Bedeutung von CIP2A im Kolonkarzinom (W)

A. Wiegering¹, A.-M. Waaga-Gasser¹, M. Eilers¹, C.-T. Germer¹

¹Universität Würzburg

Armin Wiegering, Martin Eilers, Anna-Maria Waaga-Gasser, Christoph-Thomas Germer

Zielsetzung: Der "cancerous inhibitor of protein phosphatase 2A (CIP2A)" ist ein Protoonkogen welches c-Myc stabilisiert und somit zur malignen Transformation von Zellen beiträgt. CIP2A ist in verschiedenen soliden Tumoren überexprimiert und stellt einen unabhängigen Marker für das tumorbedingte Überleben in Brust- und Magenkarzinomen dar. In dieser Studie haben wir untersucht, ob CIP2A auch im Kolonkarzinom überexprimiert wird und ein unabhängiger Prognosemarker ist. Im Weiteren wurde der CIP2A-vermittelte Effekt auf c-Myc, Akt und das Zellwachstum untersucht.

Methodik: Die Expression von CIP2A wurde in 104 Kolonkarzinomen mittels RTQ-PCR untersucht. In drei Kolonkarzinom Zelllinien wurde CIP2A mittels si- und shRNA gehemmt und anschließend die Expression verschiedener Ziel-Proteine wie c-Myc und AKT sowie das Zellwachstum und Metastasierungsfähigkeit untersucht.

Ergebnisse: CIP2A mRNA ist im Kolonkarzinom überexprimiert, diese korreliert signifikant mit dem Tumorstadium. Die CIP2A Überexpression ist ein unabhängiger prognostischer Marker für das Gesamtüberleben im multivariaten Test. Es wurde keine Korrelation zum Alter, Geschlecht oder Lokalisation des Karzinoms gefunden. Hemmung von CIP2A führt zu einem deutlichen Wachstumsarrest und zur Reduktion der c-Myc auf Proteinebene. Eine Regulation von AKT oder AKT-Zielstrukturen, wie für andere Karzinome beschrieben, wurde nicht nachgewiesen. Durch die Hemmung des MAPK-Signalwegs, der in zahlreichen Kolonkarzinomen vermehrt aktiv ist, konnte die CIP2A Expression deutlich reduziert werden.

Schlussfolgerung: CIP2A reguliert c-Myc auf einer posttranskriptionellen Ebene und kontrolliert somit das Zellwachstum. Die Expression von CIP2A wird zum Teil durch den MAPK Signalweg kontrolliert. CIP2A ist ein unabhängiger Marker im Kolonkarzinom und stellt eine vielversprechende therapeutische Zielstruktur zur Behandlung des Kolonkarzinoms dar.