

CF-2.6 Charakterisierung des neuen Tumorsuppressors SASH1 in-vivo und in vitro (B)

U. Nitsche¹, S. Obermaier¹, E. Lichtenegger¹, A. Gnann¹, H. Friess¹, K. Janssen¹

¹Klinikum rechts der Isar, München

Zielsetzung: Der in unserer Arbeitsgruppe vor wenigen Jahren neu identifizierte Tumorsuppressor SASH1 ist ein unabhängiger Prognosefaktor im Kolonkarzinom, obschon der genaue Mechanismus derzeit nicht bekannt ist.

Methodik: Humane Krebszelllinien mit stabiler Über- oder Unterexpression der SASH1 Expression wurden bezüglich Migrations-, Adhäsions- und Proliferationsverhalten untersucht. Potentielle Zielgene von SASH1 wurden mittels Mikroarray identifiziert und durch qRT-PCR Analysen validiert. Schließlich wurden die organ- und tumorbezogene SASH1 Expression in einem Mausmodell sowie in humanen Gewebeproben nachgewiesen.

Ergebnis: SASH1 Überexpression begünstigt Zell-Matrix Adhäsionen und hemmt somit Zellwanderung und Malignitätspotential. Darüber hinaus hemmt SASH1 die Transkription von onkogenen Zielgenen wie MACC1 (metastasis associated in colon cancer 1) oder Cyclin D3; bewirkt aber auf der anderen Seite eine vermehrte Transkription von Tumorsuppressoren wie DUSP5 (dual specificity protein phosphatase).

Ein neues Mausmodell führt bereits bei heterozygotem SASH1 knockout zu spontanen Lungentumoren (non-small cell lung cancer), einhergehend mit signifikant reduzierter Prognose. Auch humane Lungentumore zeigen im Vergleich zu gesundem Gewebe eine signifikant reduzierte SASH1-Expression.

Schlussfolgerung: Die hohe prognostische Güte des kürzlich identifizierten Tumorsuppressorgens SASH1 ist auf mehrere Faktoren zurückzuführen. Neben Zelladhäsion und Migration werden auch proliferations- und metastasierungsassoziierte Signalwege gehemmt. Wir konnten erstmals zeigen, dass SASH1 nicht nur für das kolorektale Karzinom, sondern auch für das Lungenkarzinom eine entscheidende Rolle spielt.