

HS-11.11 Inhibition der Translationsinitiation als therapeutischer Ansatz im kolorektalen Karzinom (W)

A. Wiegering¹, F. Uthe², M. Eilers², C. Germer¹

¹Universitätsklinik Würzburg

²Universität Würzburg

Hintergrund: Die deregulierte Expression des Proto-Onkogens MYC durch Mutationen im WNT-, MAPK- und PI3K-Signalweg stellt das Hauptmerkmale kolorektaler Karzinome dar. Die Inhibition der MYC-Expression ist somit ein vielversprechender therapeutischer Ansatz. Die Inhibition übergeordneter Signalwege führt jedoch zu einer kompensatorischen Hochregulation von MYC über verschiedene Rückkopplungsmechanismen und somit zu einer Aufrechterhaltung des Tumorwachstums.

Methodik: Die Wirkung eines konstitutiv aktiven Inhibitors des Translationsinitiationskomplexes (4E-BP1(4A)) sowie eines Inhibitors der Translations-Helikase eIF4A (Silvestrol) wurde *in vitro* auf Kolonkarzinomzelllinien sowie *in vivo* in einem genetischen Mausmodell (*APC^{min}*) untersucht.

Ergebnisse: Sowohl die Expression von 4E-BP1(4A) als auch die Behandlung mit Silvestrol von Karzinomzelllinien führt zu einer Reduktion von MYC-Leveln sowie des Wachstums der Zelllinien und kann die durch Rückkopplungsmechanismen gesteigerte Expression von MYC umgehen. Ebenso verhindert die Behandlung mit Silvestrol die Tumorentstehung in einem genetischen Mausmodell, ohne Einfluss auf die normale Mukosa-Regeneration zu haben. Auf molekularer Ebene zeigt sich eine differenzielle mRNA-Translation von Genen mit komplexen mRNA Strukturen wie MYC, jedoch nicht von solchen mit einfachen Strukturen wie Beta-Actin.

Zusammenfassung: Eine Inhibition der Proteintranslation stellt eine vielversprechende Strategie zur Reduktion von MYC im kolorektalen Karzinom dar und eröffnet hier ein mögliches neues therapeutisches Fenster.