

PS-2.2 Differentielles miRNA Expressionsprofil von peritoneal vs. hepatisch metastasierten Kolonkarzinomen: Potentielle Bedeutung für den Metastasierungsmechanismus (B)

S. Heublein¹, J. Neumann², M. Albertsmeier¹, D. Pfeifer¹, J. Werner¹, M. Guba¹, T. Kirchner², A. Bazhin¹, M. Angele¹

¹Klinikum der Universität München - Chirurgische Klinik

²Pathologisches Institut, München

Zielsetzung: Peritoneal metastasierte Kolonkarzinome zeigen nur selten eine synchrone oder metachrone hämatogene Leberfilialisierung. Dieses klinische Phänomen scheint durch die Tumorbilogie des Primärtumors bedingt. Ob sich peritoneal- und lebermetastasierte Primarii auch in ihrem miRNA Profil unterscheiden, ist bislang unbekannt. Da miRNAs in Hochdurchsatzverfahren objektiv quantifiziert werden können und spezifisch inhibierbar sind, sind sie aus diagnostischer, therapeutischer und zellbiologischer Sicht interessant.

Methodik: Patienten, deren Kolonkarzinom entweder peritoneal (PER; n=10) oder hepatisch (LE; n=10) metastasiert war, wurden (mit Genehmigung der Ethikkommission) untersucht. Mittels der Applied Biosystems TLDA Technologie wurden von den jeweiligen Primarii miRNA Profile, welche die gleichzeitige Quantifizierung von 754 miRNAs ermöglichen, erstellt. Nicht metastasierte T4 Kolonkarzinome (M0, n=3) dienten zur Selektion von tripel-differentiell (PER vs. LE vs. M0) exprimierten miRNAs. Für selektierte miRNAs erfolgte die *in silico* und *in vitro* Validierung.

Ergebnis: Von den 754 untersuchten miRNAs waren 152 zwischen peritoneal- und lebermetastasierten Kolonkarzinomen differentiell exprimiert. Beispielsweise fand sich miR-31 in peritoneal metastasierten Kolonkarzinomen signifikant 12,3-fach induziert. 22 miRNAs, darunter auch miR-31, waren sogar tripel-differentiell exprimiert. Ausgewählte miRNAs wurden zusätzlich mittels *in silico* Analytik und Zielgenprädiktionsoftware analysiert. Für solche miRNAs, die sich hierbei als funktionell von Interesse herausstellten, erfolgte die Validierung im Zellkultursystem.

Schlussfolgerung: Die vorliegende Arbeit bestätigt, dass peritoneal und hepatisch metastasierte Kolonkarzinome tumorbiologisch verschieden sind. Wir zeigen, dass sich das miRNA Profil der Primarii in Abhängigkeit vom Metastasierungsweg unterscheidet. Funktionelle Analysen wie für miR-31 (über-exprimiert in PER), die über Hemmung der Kinase c-Met die epitheliale-mesenchymale Transition reduzieren könnte, lassen vermuten, dass über eine miR-31 vermittelte c-Met Inhibition das hämatogene Metastasierungspotential reduziert werden könnte. Die hier präsentierten Daten dienen potentiell auch als Grundlage zur Prädiktion des Metastasierungsverhaltens. Folglich könnten sie sowohl für die Wahl des klinischen Managements (Systemtherapie vs. ausgedehnte Lokaltherapie) als auch für neue, RNA basierte zielgerichtete Therapien wegweisend werden.