

Regulation von Zell-Zell-Kontaktproteinen als Mechanismus für das invasive epitheliale Tumorwachstum und die Metastasierung im Pankreaskarzinom

Dr. Frank Ulrich Weiss

(ulrich.weiss@uni-greifswald.de)

Zentrum für Innere Medizin, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A

Abteilung für Gastroenterologie, Endokrinologie und Ernährungsmedizin

Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald

Zusammenfassung

Das duktale Adenokarzinom des Pankreas ist das dritthäufigste Malignom des Gastrointestinaltraktes und zeichnet sich durch eine sehr frühe Mikrometastasierung in der subklinischen Phase der Erkrankung aus. Diese ist auch für die ausgesprochen schlechte Prognose des Pankreaskarzinoms verantwortlich.

Die wichtigste Klasse von Proteinen, die durch homologe Interaktion Zell-Zell-Kontakte in epithelialen Organen ausbilden sind die Cadherine (1). Abgesehen von ihrer physiologischen Rolle für die Differenzierung und Aufrechterhaltung der normalen Gewebearchitektur wurde gezeigt, dass das maligne Potential eines Tumors und letztlich die Prognose des betroffenen Patienten von der Dysregulation funktioneller Cadherin-Catenin-Komplexe abhängen kann (2). Diese kann sowohl durch differentielle Expression und spezifische Zusammensetzung des Cadherin/Catenin Komplexes, durch intrazelluläre Translokalisierung, oder durch die Prozessierung und Phosphorylierung seiner Komponenten verursacht werden (3,4,5). p120^{ctn}, ein Mitglied des Cadherin/Catenin Komplexes, das Zell- oder Gewebsspezifisch in zahlreichen unterschiedlichen Isoformen exprimiert ist, wird nach Stimulation mit verschiedenen Wachstumsfaktoren Serin- und Threonin-phosphoryliert und besitzt eine komplexe Domänenstruktur, die es zur Interaktion mit unterschiedlichen Proteinen befähigt. Die genaue Rolle dieses Proteins ist bisher wenig verstanden, jedoch ergeben sich aus unseren eigenen Arbeiten Hinweise, dass es eine wichtige Rolle für die Tumorpheriferation und Metastasierung spielt (6). p120^{ctn} wird in Abhängigkeit des Malignitätsgrades des Karzinoms gesteigert exprimiert, von der Membran ins Zytoplasma umverteilt sowie in den Kern importiert. Der Kernimport ist mit einem niedrigeren Differenzierungsgrad und einer gesteigerten

Proliferationsrate assoziiert. Der funktionelle knock-out von p120^{ctn} durch siRNA in einer niedrig differenzierten Adenokarzinomzelllinie des Pankreas führt zu einer um 40% verminderten Proliferationsrate.

Ziel des vorgeschlagenen Projektes ist die Aufklärung der unterschiedlichen Funktionen von p120 catenin zum einen an der Zellmembran, als Bestandteil des Cadherin/Catenin-Komplexes, zum anderen jedoch insbesondere nach Translokation ins Zytoplasma und in den Zellkern. In einem Proteom basierten Ansatz sollen Proteine identifiziert werden, die „upstream“ oder „downstream“ Effektormoleküle für die Signaltransduktion von p120ctn darstellen. Es soll so die Rolle von p120ctn und seiner möglichen Assoziationspartner für das maligne invasive Wachstum, die Proliferation und Metastasierung des Pankreaskarzinoms näher charakterisiert werden. Ziel der Studie ist die Identifizierung und Charakterisierung neuer zellbiologischer Mechanismen, die Ansätze für die therapeutische Beeinflussung der malignen Invasion und Metastasierung solider Tumoren ergeben sollen.

Literatur

1. B.M. Gumbiner. Cell adhesion: the molecular basis of tissue architecture and morphogenesis. *Cell* 1996;84:345-357.
2. A.K. Perl, P. Wilgenbus, U. Dahl, H. Semb, G. Christofori. A causal role for E-cadherin in the transition from adenoma to carcinoma. *Nature* 1998;392:190-193.
3. R.B. Hazan, L. Norton. The epidermal growth factor receptor modulates the interaction of E-cadherin with the actin cytoskeleton. *J. Biol. Chem.* 1998;273:9078-9084.
4. P.L. Hordijk, J.P ten Klooster, R.A. van der Kammen, F. Michiels, L.C. Oomen, J.G. Collard. Inhibition of invasion of epithelial cells by Tiam1-Rac signaling. *Science* 1997;278:1464-1466.
5. B. Gumbiner. Regulation of Cadherin adhesive activity. *J. Cell Biol.* 2000; 148: 399-403.
6. J. Mayerle, H. Friess, M.W. Büchler, J. Schnekenburger, **F.U. Weiss**, K-P. Zimmer, W. Domschke, **M.M. Lerch**. Upregulation, Nuclear Import and tumor growth stimulation of the adhesion protein p120ctn in pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2003; 124: 949-960.