

C. Müller-Tidow

Molekulare Parameter zur Prognosevorhersage beim Bronchialkarzinom

Molecular Parameters as Prognostic Indicators in Bronchial Carcinoma

Ji P, Diederichs S, Wang W, Böing S, Metzger R, Schneider PM, Tidow N, Brandt B, Buerger H, Bulk E, Thomas M, Berdel WE, Serve H, Müller-Tidow C. MALAT-1, a novel non-coding RNA, and Thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Oncogene* 2003; 22: 8031 – 8041.

Herr Priv.-Doz. Dr. med. Carsten Müller-Tidow arbeitet als Heisenberg-Stipendiat und Oberarzt an der Medizinischen Klinik A, Hämatologie und Onkologie, des UKM Münster (Direktor: Prof. Dr. med. W. E. Berdel). Herr Dr. Müller-Tidow leitet gemeinsam mit Herrn Prof. Dr. Serve das Labor für molekulare Hämatologie und Onkologie. Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich schwerpunktmäßig mit der Metastasierung beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom und mit der Pathogenese der Akuten Myeloischen Leukämie.

Die ausgezeichnete Arbeit beschäftigt sich mit den Mechanismen der Metastasierung bei NSCLC. Die besten Aussichten auf eine Heilung dieser Erkrankung haben Patienten in einem frühen Stadium der Erkrankung (Stadium I und II), wenn der Tumor durch eine Operation vollständig entfernt werden kann und keine mediastinalen Lymphknoten zum Zeitpunkt der Operation bestehen. In einem solchen frühen Stadium wird ungefähr die Hälfte der Patienten durch eine Operation geheilt. Daher werden derzeit Früherkennungs-Studien durchgeführt, um Patienten bereits in frühen Stadien der Erkrankung zu diagnostizieren und zu behandeln. Ein großes Problem dieser Studien ist die Unklarheit, ob die Prognose der Patienten durch ein „Screening“ verbessert werden kann. Zum einen können auch sehr kleine Tumoren zu



Priv.-Doz. Dr. med. Carsten Müller-Tidow

Fernmetastasen führen, zum anderen ist es bisher nicht klar, welche Patienten von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren. Die Identifikation der Patienten, die eine weitere Therapie nach der Operation benötigen (also Patienten, die eine hohes Risiko der Metastasierung aufweisen) ist von großer Bedeutung, da viele Studien bisher keinen oder nur einen geringen Überlebensvorteil zeigen konnten, wenn unselektiv alle Patienten in Stadium I und II adjuvant behandelt wurden. Dies zeigt, wie wichtig es ist, für diese häufige Tumorerkrankung geeignete Parameter zur Prognosevorhersage zu finden und neue, gezielte Therapiemöglichkeiten zu entwickeln.

Institutsangaben

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A, Hämatologie und Onkologie, UKM Münster, Münster

Korrespondenzadresse

Carsten Müller-Tidow · Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A, Hämatologie und Onkologie, UKM Münster · Albert-Schweitzer-Str. 33 · 48129 Münster · E-mail: muellerc@uni-muenster.de
<http://www.klinikum.uni-muenster.de/institute/meda/research/index.htm>

Bibliografie

Pneumologie 2004; 58: 863–864 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
 DOI 10.1055/s-2004-830146
 ISSN 0934-8387

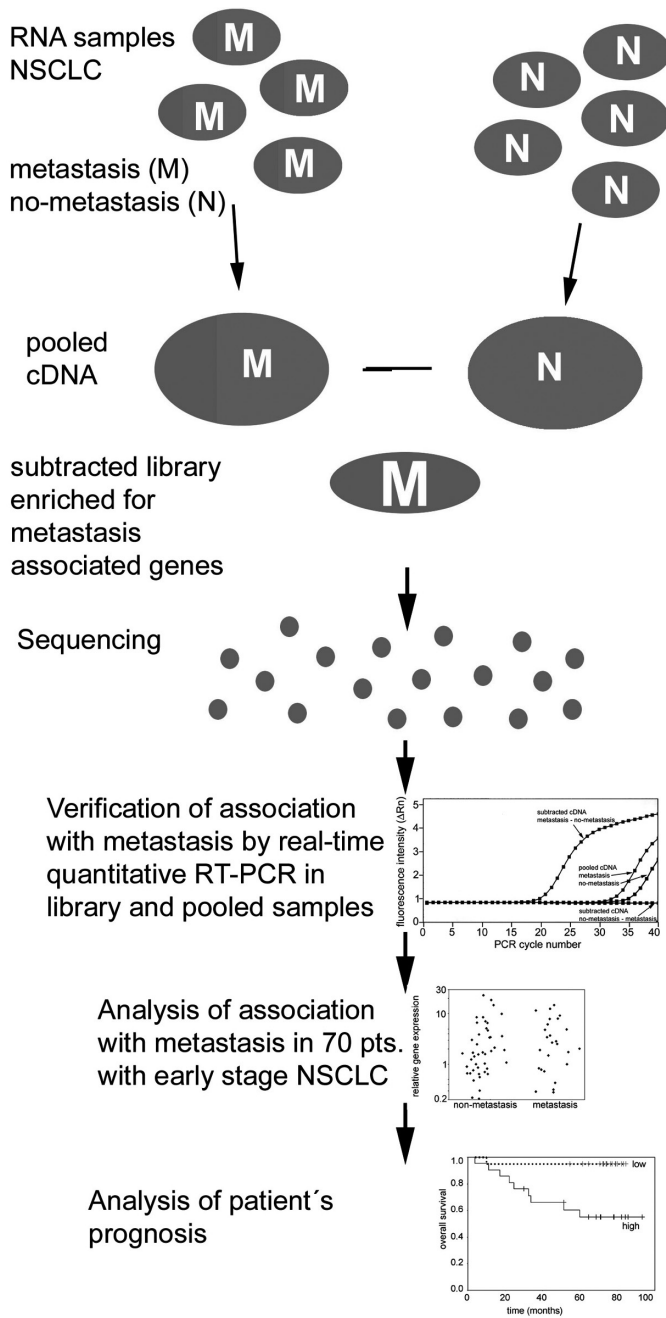


Abb. 1 Identifikation Metastasierungs-assoziiierter Gene mittels Subtraktiver Hybridisierung.

Mittels einer genomweiten Methode (der subtraktiven Hybridisierung) wurden in dieser Untersuchung spezifische Unterschiede der Genexpression zwischen metastasierenden und nicht-metastasierenden NSCLC-Primärtumoren analysiert. Hierzu wurden RNA-Proben von vier Adenokarzinomen, die später metastasiert hatten, gepoolt und mit fünf gepoolten Adenokarzinomen, die später nicht metastasiert hatten, verglichen. Hierbei wurden alle RNA-Sequenzen, die in beiden Pools gleichstark exprimiert wurden, herausgefiltert. RNA-Sequenzen, die in den metastasierenden Adenokarzinomen höher exprimiert waren, wurden amplifiziert und schließlich in ein Plasmid kloniert, das sequenziert wurde (Abb. 1).

Dabei war es nicht das primäre Ziel, funktionelle Zusammenhänge zu finden, sondern Gene zu identifizieren, deren Quantifizierung eine Prognoseabschätzung des individuellen Patienten ermöglicht. Die Ergebnisse der subtraktiven Hybridisierung von Adenokarzinomen im Stadium I mit und ohne nachfolgende Metastasierung zeigten, dass tatsächlich Metastasierungsspezifische Gene identifiziert werden können. In weiteren Untersuchungen zeigte sich, dass ein Teil dieser Gene auch prognostische Bedeutung für Patienten mit NSCLC in frühen Stadien aufweist. Am häufigsten wurde ein bisher unbekanntes Gen gefunden, das MALAT1 (Metastasis Associated in Lung Adenocarcinoma Transcript 1) genannt wurde. Dieses MALAT-1 Transkript ist eine mehr als 8 kb große RNA, die von der chromosomalen Region 11q13 exprimiert wird und in zwei Splice-Varianten vorkommt (Genbank Accession Nummern: BK001418 und BK001411). MALAT-1 kodiert nicht für ein Protein, allerdings wird MALAT-1 in vielen Geweben exprimiert. Interessanterweise ist die Prognose von Patienten, die hohe Konzentrationen an MALAT-1 aufweisen, deutlich schlechter als die Prognose von Patienten mit niedrigen MALAT-1 Konzentrationen. Die Identifikation von MALAT-1 ist ein gutes Beispiel für die Vorteile von Screening-Untersuchungen, die nicht wie Microarray-Untersuchungen auf bereits bekannten Genen basieren.

Diese Untersuchungen tragen zum besseren Verständnis der Metastasierung beim NSCLC bei – und ermöglichen die Etablierung neuer prognostischer Parameter. Dies ist eine wichtige Voraussetzung, um bei Tumoren in frühen Stadien mit gleicher Histologie, Grading, etc. Aussagen über das Risiko des Patienten für eine Metastasierung gewinnen zu können.