

## **Identifikation von Hochrisikopatienten beim Magen- und Darmkrebs anhand einer Mutation im GRP78 Gen.**

Im Jahr 2010 wurden in Österreich 1.324 Neuerkrankungen an Magenkrebs sowie 4.722 Neuerkrankungen an Darmkrebs diagnostiziert. Weltweit sind Magen- und Darmkrebs für 700.000 bzw. 529.000 Todesfälle pro Jahr verantwortlich.

Derzeit ist die Prognose dieser Krebsentitäten hauptsächlich von der pathologischen Differenzierung (z.B. Tumorgroße, Lymphknotenbefall, Metastasierung) abhängig. Beim Magenkarzinom stehen keine molekulare prognostische Marker zur Verfügung. PatientInnen in frühen Stadien der Tumorerkrankung, die chirurgisch behandelt werden können, sind KandidatInnen für eine kurative Behandlung. Trotz chirurgischer Therapie gefolgt von einer postoperativen (Radio)-Chemotherapie entwickeln jedoch ca. 30 – 40% der PatientInnen mit Darmkrebs und ca. 40 - 60% der PatientInnen mit Magenkrebs ein Tumorrezidiv. Aufgrund dessen ist es unerlässlich, molekulare prognostische Marker als Ergänzung zum klinisch-pathologischen Staging zu definieren um Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv zu identifizieren. Dies ermöglicht eine exakte Patientenselektion mit gesteigerter Therapieeffizienz, Reduktion von toxischen Nebenwirkungen und nicht unerhebliche Kosteneinsparungen.

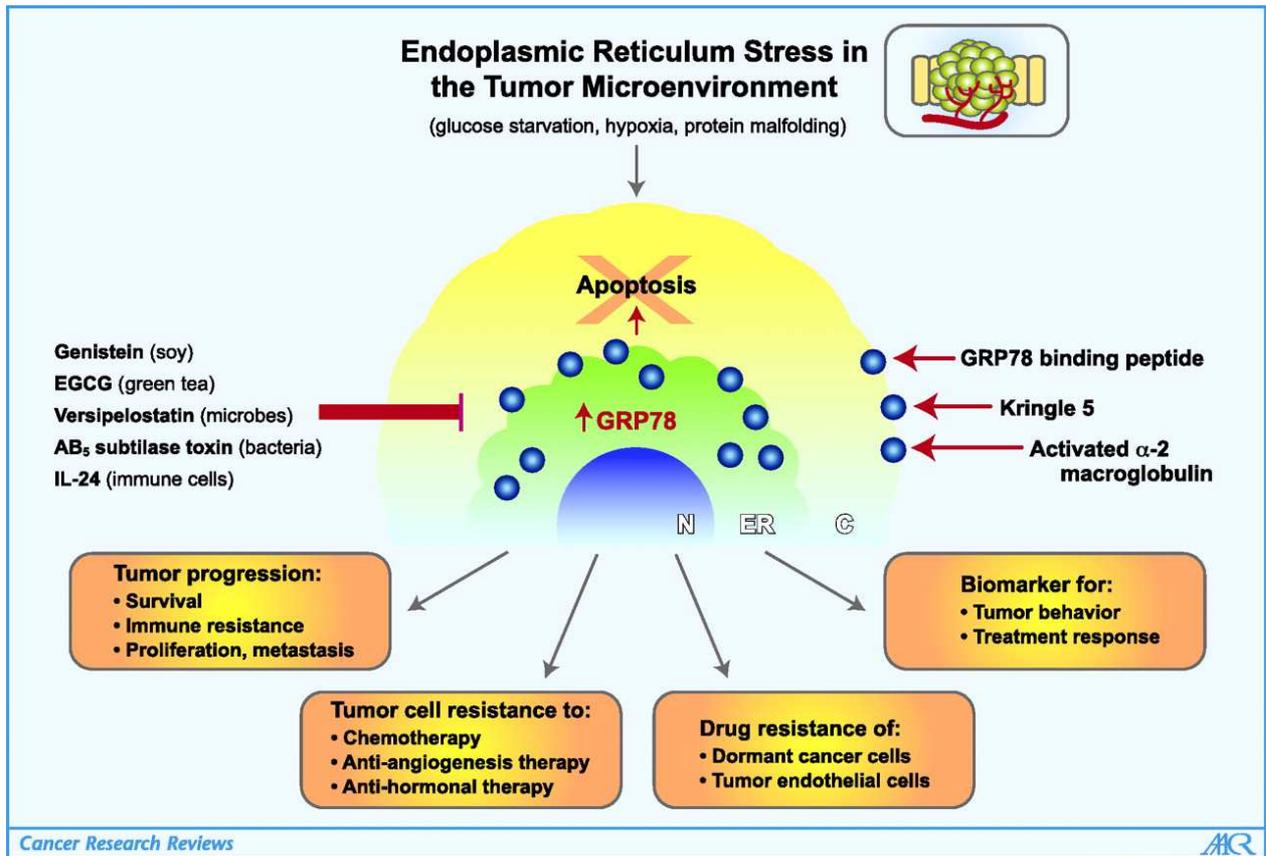
GRP78 (glucose-regulated protein 78) auch als BiP (*immunglobulin heavy-chain binding protein*) bezeichnet, befindet sich vorwiegend im endoplasmatischen Retikulum (ER). Als wichtiger Bestandteil des ER ermöglicht GRP78 eine korrekte Proteinbildung und -zusammensetzung. Weitere physiologische Aufgaben von GRP78 sind der Schutz des ER vor Stressfaktoren wie beispielsweise Hypoxie, Azidose, Glukosemangel oder Fehlbildung von Proteinen. Krebszellen passen sich diesen Stressfaktoren durch die Hochregulierung von GRP78 an. Die Überexpression führt zum Schutz der Tumorzelle gegenüber Apoptose oder einer adäquaten Immunantwort und mündet in funktions- und überlebensfähigen Tumorzellen (Bild 1). Rezente Arbeiten deuten zudem auf einen Zusammenhang zwischen hoher GRP78 Expression und frühem Tumorprogress sowie Chemoresistenz bei Magen- und Darmkrebs hin.

Verschiedenste Mechanismen können zu einer abnormen GRP78 Expression führen. In vitro Arbeiten konnten zeigen, dass genetische Varianten (Polymorphismen) in der Promotorregion von GRP78 zu messbaren und funktionellen Abweichungen der Genexpression führen.

Die Ergebnisse unserer translationalen Forschung zeigten erstmals einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer genetischen Variation im Promotorbereich des GRP78 Gens und dem klinischen Verlauf in zwei unabhängigen Patientengruppen mit Magen- und Darmkrebs. Im Rahmen dieser Studie wurde genomische DNA von 137 Patienten mit Magenkarzinomen und 234 Patienten mit Darmkrebs (Stadium II und III) isoliert und drei funktionelle Mutationen innerhalb des GRP78 Gens untersucht. Träger einer dieser getesteten Mutation hatten beim Magenkarzinom mehr als viermal früher ein Rezidiv als Patienten ohne diese Veränderung (nach 1,7 Jahren versus 7 Jahren; log-rank  $p < 0,001$ ). Darüberhinaus lebten Patienten ohne Mutation bis zu zweimal länger als Patienten mit Mutation im GRP78 Gen (7,3 versus 3,8 Jahre; log-rank  $p < 0,001$ ). Diese Ergebnisse wurden in weiterer Folge anhand einer Kohorte mit lokal fortgeschrittenem Darmkrebs getestet und zeigten übereinstimmende Resultate. Die Relevanz dieser präliminären Daten wird in beiden Kohorten durch die Unabhängigkeit von bereits etablierten klinisch-pathologischen Kriterien verdeutlicht.

Diese Ergebnisse liefern somit erstmalig Hinweise für eine GRP78 Promotormutation als unabhängig prognostischer Faktor beim Magen- und Darmkrebs. Diese Veränderung scheint somit für ein besonders aggressives Tumorverhalten verantwortlich zu sein. GRP78 ist lediglich auf Tumorzellen exprimiert wodurch es zum attraktiven Ziel in der Medikamentenentwicklung wird. Erste vielversprechende Daten wurden bereits publiziert. Unsere Ergebnisse könnten bei der Auswahl von PatientInnen mit erhöhter Wahrscheinlichkeit auf ein Ansprechen dieser Medikamente dienen. Dies ermöglicht eine exakte Patientenselektion mit gesteigerter Therapieeffizienz, Reduktion von toxischen Nebenwirkungen und nicht unerhebliche Kosteneinsparungen.

Bild 1:



Copyright ©2007 American Association for Cancer Research  
Lee, A. S. Cancer Res 2007;67:3496-3499

Rückfragen:

Dr. Thomas Winder, PhD  
E-Mail: thomas.winder@gmx.at  
Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch  
Abteilung für Innere Medizin und Kardiologie