

Abstract

Title: Genome-wide microRNA analysis identifies miR-188-3p as novel prognostic marker and molecular factor involved in colorectal carcinogenesis

MicroRNAs sind kleine RNA Moleküle die in der Zelle transkribiert aber nicht translatiert (“non-(protein)-coding”) werden, und deren biologische Rolle in der Regulation der Genexpression von größeren protein-kodierenden mRNA liegt. Neben der biologischen Funktion wurden MicroRNAs als potentielle Biomarker für die Diagnostik und Prognose bei vielen Krebserkrankungen postuliert, und die ersten klinischen Studien mit microRNA-basierten Therapeutika sind angelaufen. Im Zeitalter der „genomischen Medizin“ können komplexe biologische Vorgänge besser verstanden und neue Krankheitsmechanismen aufgeklärt werden. In der aktuellen Studie haben wir Genome-weite Expressionsdaten aus dem Cancer Genome Atlas (TCGA) ausgewertet und das gesamte MicroRNome (ca. 2000 microRNAs) auf möglichen prognostischen Nutzen untersucht. In einer unabhängigen Kohorte konnten wir dann eine microRNA, miR-188-3p, als neuen prognostischen Biomarker identifizieren. Bis zu diesem Zeitpunkt war über miR-188-3p beim Dickdarmkrebs nichts bekannt und wir waren daher interessiert die weitere biologische Rolle und deren molekulare Interaktionen aufzuklären. Über Zelllinien Experimente und Mausexperimente konnten wir dann zeigen, dass miR-188-3p ein Faktor für die Migration von Dickdarmkrebszellen ist und in Mäusen die Ausbreitung von Metastasen positiv beeinflusst. Weiterführend konnten wir dann zeigen dass diese Funktion über das Protein MLLT4, welches durch miR-188-3p reguliert wird, ausgeführt wird. Die Erkenntnisse unserer Studie können zu neuen prognostischen Biomarkern führen und die weiterführende Untersuchung von miR-188-3p als möglichen therapeutischen Ansatzpunkt bei Dickdarmkrebs zur Verhinderung von Metastasen initiieren.