

Journal für

Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Pathologie im Zentrum der
uro-onkologischen Forschung**

Haybaeck J

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2015; 22 (Sonderheft

9) (Ausgabe für Österreich), 37

Homepage:

www.kup.at/urologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Pathologie im Zentrum der uro-onkologischen Forschung

J. Haybaeck

■ Einleitung

Die uro-onkologische Forschung wird stark vonseiten der Pathologie bespielt, weil die morphologischen wie auch molekularen Veränderungen im Bereich der Harnblase, der Prostata und der testikulären Neoplasien mannigfaltig sind, aber der zugrunde liegende onkogene Mechanismus im Detail jeweils zumeist noch nicht vollkommen oder wenig aufgeklärt ist. Ein Beispiel, wie translationale uro-onkologische Forschung funktionieren kann, wird im Folgenden dargestellt.

■ Proteintranslation

Die Proteintranslation kann in 4 Schritte gegliedert werden: Initiation, Elongation, Termination und ribosomales Recycling. Die Regulation der Translation wird hauptsächlich beim Initiations-schritt exekutiert. Eine Deregulation führt zu abnormer Genexpression und kann somit in einer Tumorentstehung durch unkontrolliertes Zellwachstum resultieren [1]. Der Prozess der Translation wird von eukaryotischen Initiationsfaktoren (eIFs) überwacht. Alle diese führen unterschiedliche Funktionen aus, spielen eine Rolle bei der Regulation von Zellproliferation und können daher mit Tumorgenese in Verbindung gebracht werden. Sie können als Tumorsuppressoren wirken oder Karzinogenese und Tumorprogression in verschiedenen Tumortypen fördern [2, 3].

eIF3a ist ein Kernbestandteil des eIF3-Translations-Initiations-Komplexes, welcher für den Ribosomen-Zusammenbau und die Rekrutierung der Initiator-tRNA essenziell ist. Neben dieser physiologischen Rolle wurde eIF3a als relevant für Tumorentstehung in verschiedenen Organen und wichtig für mehrere Tumorentitäten beschrieben. Die Überexpression des eIF3a-Proteins wurde in Adenokarzinomen und Plattenepithelkarzinomen gezeigt [4, 5].

Unsere Hypothese bestand darin, dass eIFs generell und eIF3a im Speziellen signifikant im Rahmen der urothelialen Karzinogenese verändert sind und somit zukünftig ein mögliches therapeutisches Ziel repräsentieren könnten.

Die Erforschung der eIF3a-Expression im Urothelkarzinom der Harnblase war unser Forschungsziel.

■ Patienten und Methoden

Auf Basis der immunohistochemischen Analysen von paraffineingebetteten histopathologischen Gewebeproben wurde die eIF3a-Expression mit der Tumorgressivität und mit dem Überleben der entsprechenden Patienten korreliert. Die Assoziation von eIF3a-Überexpression mit längerem Überleben war am stärksten ausgeprägt in der Patientenkohorte mit niedriggradigen Urothelkarzinomen [6].

Neben den patientenbasierten klinischen und histopathologischen Untersuchungen wurden zahlreiche *In-vitro*-Experimente mit verschiedenen Harnblasenkarzinomzelllinien durchgeführt. Mittels eines shRNA-Knockdown-Konstrukts gegen eIF3a, das durch lentivirale Transfektion stabil in das Genom der Zelllinien eingebracht werden konnte, wurden Zellen mit hohen und reduzierten eIF3a-Expressionswerten verglichen. Es wurden die Zellproliferation, die Zellviabilität, die Migration, Invasion, Koloniebildung sowie Tumorbildung in xenotransplantierten Nacktmäusen analysiert.

■ Ergebnisse

In allen diesen Ansätzen war eine erniedrigte eIF3a-Expression mit einer Abschwächung des malignen Phänotyps assoziiert.

Die Proteinsyntheseaktivität wurde mittels Darstellung eines Polysomenprofils

untersucht, welches keinen Defekt in der Translations-Initiation nach Knockdown von eIF3a zeigte, was darauf hindeutet, dass die erreichte Reduktion von eIF3a keinen Einfluss auf die Funktionalität des eIF3-Komplexes zur Translations-Initiation hat.

Allerdings führte der eIF3a-Knockdown auf Transkriptionsebene, untersucht mittels Gen-Expressions-Microarrays, zu dramatischen Änderungen, denn 3280 Gene waren 72 h nach eIF3a-Knockdown signifikant und mehr als zweifach dereguliert.

■ Diskussion

Daraus kann man auf einen wesentlichen Beitrag von eIF3a zur urothelialen Karzinogenese schließen.

Literatur:

1. Sonenberg N, Hinnebusch AG. Regulation of translation initiation in eukaryotes: mechanisms and biological targets. *Cell* 2009; 136: 731–45.
2. Silvera D, Formenti SC, Schneider RJ. Translational control in cancer. *Nature Rev Cancer* 2010; 10: 254–66.
3. Spilka R, Ernst C, Mehta AK, et al. Eukaryotic translation initiation factors in cancer development and progression. *Cancer Lett* 2013; 340: 9–21.
4. Haybaeck J, O'Connor T, Spilka R, et al. Overexpression of p150, a part of the large subunit of the eukaryotic translation initiation factor 3, in colon cancer. *Anticancer Res* 2010; 30: 1047–55.
5. Spilka R, Laimer K, Bachmann F, et al. Overexpression of eIF3a in squamous cell carcinoma of the oral cavity and its putative relation to chemotherapy response. *J Oncol* 2012; 2012: 901956.
6. Spilka R, Ernst C, Bergler H, et al. eIF3a is over-expressed in urinary bladder cancer and influences its phenotype independent of translation initiation. *Cell Oncol (Dordr)* 2014; 37: 253–67.

Korrespondenzadresse:

Assoz. Prof. Priv.-Doz.
 Dr. Johannes Haybaeck, AHCM
 Institut für Pathologie
 Medizinische Universität Graz
 A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 25
 E-Mail:
 johannes.haybaeck@medunigraz.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)