

AG Mandic (HNO)

Thema: Kopf-Halstumoren

Aktuelles Projekt: „Bedeutung von *circRanBP17* bei der Pathogenese von HNSCC“

Zentrale Forschungsschwerpunkte unseres Labors sind Untersuchungen zur Pathogenese und Therapieresistenz von (extrakraniellen) Kopf- und Halstumoren, insbesondere von Plattenepithelkarzinomen (HNSCC, head and neck squamous cell carcinomas) den mit Abstand häufigsten (>90%) bösartigen Neubildungen im HNO Bereich. HNSCC sind zu 70% mit übermäßigem Tabakkonsum und Alkoholabusus und in ca. 30% (typischerweise Karzinome des Oropharynx=Mundrachens) mit einer (Hochrisiko) HPV (Humane Papillomviren) Infektion, insb. des Typs 16, assoziiert. In einem aktuellen Projekt (Mandic et al., BMC Cancer, 2022) berichteten wir über das *RanBP17* (Ran-GTP Binding Protein 17) Gen, welches für ein Karyopherin (vermutlich ein Exportin) kodiert (Abb. 1) und mit einer verbesserten Überlebensrate bei HPV+ HNSCC assoziiert ist (Abb. 2). Eine Hemmung von *RanBP17* mittels RNAi führte zu einer massiven Proliferationshemmung in HNSCC Zelllinien sowie auch Zelllinien anderer Tumorentitäten. Es fiel jedoch auf, dass die mRNA Expression nicht mit der Proteinexpression korrelierte. In diesem Zusammenhang fiel ebenfalls eine „fragmentarische“ Expression der mRNA in HNSCC Zellen auf (Abb. 3). Wir vermuten, dass dies durch eine Expression zirkulärer *RanBP17* (*circRanBP17*) RNA erklärt werden kann. Vereinzelt Berichte zeigten, dass das *RanBP17* Gen in besonderem Maße zur Generierung von *circRNA* Spezies neigt (Szabo and Salzman, Nature Reviews Genetics, 2016). Ebenso wurde *circRanBP17* kürzlich eine Rolle bei der Entstehung von Karzinomen des Nasenrachens zugeschrieben (Zhou et al., Journal of Cancer, 2021). Unsere weiterführenden Untersuchungen zielen darauf ab, die bei HNSCC Tumoren exprimierten *circRanBP17* Spezies zu identifizieren und ihre mögliche Rolle bei der Pathogenese von HNSCC Tumoren besser zu verstehen.

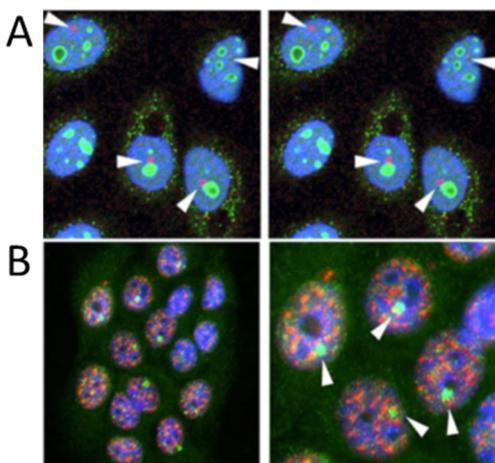


Abb. 1. (A) Pfeile zeigen RanBP17 Cluster (rot) nahe bei Nucleoli (grün). (B) RanBP17 (grün) zeigt keine Kolokalisation mit SC35 Domänen (rot)

Im Labor eingesetzte Methoden

Zellkulturtechniken einschließlich iPSC und Embryoid Body Kulturen, Genome Editing (CRISPR/Cas9), Durchflußzytometrie, MTT/XTT Viability Assays, Angiogenese Assays, RT-PCR, QPCR, DNA-Klonierung, Targeted (NGS) Sequencing, Genotypisierungen, Immun(zyto)histochemie, SDS-PAGE, Western blot.

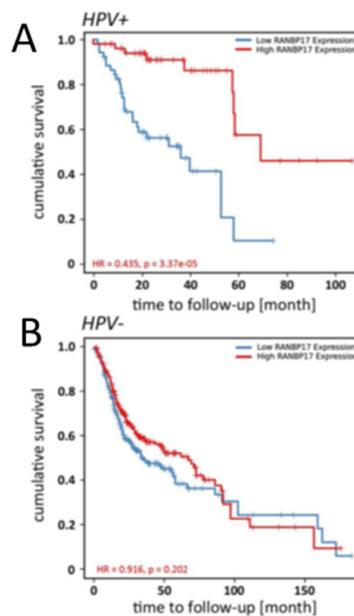


Abb. 2. (A) Die TCGA Analyse (<https://www.cancer.gov/tcga>) zeigt ein deutlich besseres kumulatives Überleben bei Patient*innen mit HPV+/RanBP17^{high} HNSCC Tumoren. Dieser Effekt ist bei HPV-/RanBP17^{high} Tumoren nicht nachweisbar (B).

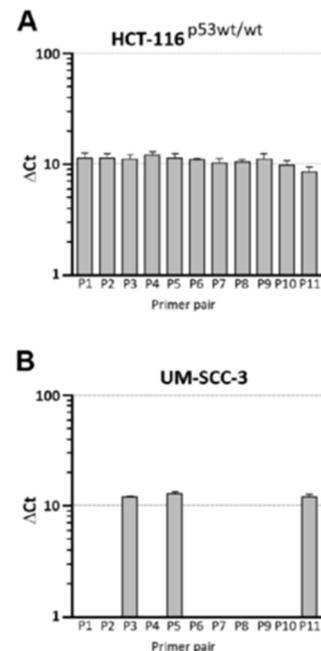


Abb. 3. Im Rahmen eines PCR Screens mittels Primer Paaren (P1-11), welche den gesamten Bereich der *RanBP17* mRNA abdecken zeigen HCT116 Kolonkarzinom Zellen Amplikons für alle getesteten Abschnitte der mRNA (A) wohingegen bei UM-SCC-3 HNSCC Zellen nur vereinzelte Abschnitte der *RanBP17* mRNA amplifiziert werden (B).

Für nähere Informationen zu diesem Projekt können Sie mich gerne unter der folgenden Adresse kontaktieren:



apl. Prof. Dr. med. Robert Mandic

Interdisziplinäres Kopf-Hals-Onkologisches Labor
Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie
Philipps-Universität Marburg; 3.BA, Raum +3/08070
Baldingerstrasse, D-35033 Marburg
Tel.: 06421-58-61400, E-Mail: mandic@med.uni-marburg.de
<https://www.uni-marburg.de/fb20/hno-forschungslabor>