



## Lineage-Survival Onkogene: Tumorsprungsmarker und therapeutische Targets

Die internationalen *Cancer Genomics*-Projekte (TCGA, ICGC) haben bislang nur wenige neue Krebsgene identifiziert, eine Perspektive für individualisierte (molekular stratifizierte) biologische Therapien eröffnen sie trotzdem. Eine besonders interessante Kategorie von Onkogenen stellen die sogenannten **Lineage-Survival Onkogene** dar. Sie spielen einerseits bei der Zellentwicklung und -differenzierung, andererseits bei der Tumorigenese und Progression eine wichtige Rolle. Ihre Funktion könnte der Schlüssel sein für die fundamentale zelluläre Schicksalsfrage: die regulatorische Balance zwischen Zellproliferation und -differenzierung. *Lineage-Survival* Onkogene sind **für das Überleben der jeweiligen Tumorzelle essentiell**, dies macht sie zu attraktiven Therapiezielen. Ihre Funktion bei der Tumorigenese ist auf charakteristische Weise vom genetischen Kontext abhängig (Zellreihe, Differenzierungsgrad). Beispiele für diese Kategorie sind **Mitf** und **Sox10** beim Melanom, **Cdx2** beim Kolorektalkarzinom, **TTF-1** beim Adenokarzinom der Lunge, **Pax8** beim (serösen) Ovarialkarzinom sowie **Sox2** beim Plattenepithelkarzinom von Lunge und Ösophagus.

Gen	Antikörper	Lineage (Zellreihe)	Funktion	Tumor	Therapie
AR (Androgenrezeptor)	SP107 (200R-1)	Prostataepithel (luminal)	Transkriptionsfaktor	ProstataCa	Hormontherapie
CCND1 (Cyclin D1)	SP4 (241R-1)	Mammaepithel	Transkriptionsfaktor (Zellzyklus)	MammaCa	CDK inhibitor
CDX2	EPR2764Y (235R-1)	Darmepithel	Transkriptionsfaktor	KolonCa	-
ESR1 (ER alpha)	SP1 (249R-1)	Mammaepithel (luminal)	Transkriptionsfaktor	MammaCa	Hormontherapie
FLT3	-	Myeloisch	Rezeptor-Tyrosinkinase	AML	FLT3-Inhibitor
MITF	C5/D5 (284M-9)	Melanozytär	Transkriptionsfaktor	Melanom	-
PAX8	MRQ-50 (363M-1)	Nieren-, Schilddrüsen-Müller-Epithel	Transkriptionsfaktor	OvarialCa (serös)	-
SOX2	SP76 (371R-1)	Lungenepithel	Transkriptionsfaktor (Pluripotenz-/Stammzellmarker)	PlattenepithelCa (Lunge, Ösophagus)	-
SOX10	polyklonal (383A-7)	div. Abkömmlinge der Neuralleiste	Transkriptionsfaktor	Melanom	-
TTF1 (NKX2-1, TTF-1)	8G7G3/1 (343M-9)	Lungenepithel	Transkriptionsfaktor	AdenoCa (Lunge)	-

**Sox2** ist in vielerlei Hinsicht ein interessantes Protein: Es repräsentiert einen der wenigen Schlüsselfaktoren zur Herstellung **induzierter pluripotenter Stammzellen (iPS)**. Sox2 ist (mit Oct4) essentiell für die Aufrechterhaltung der Selbsterneuerung undifferenzierter embryonaler Stammzellen. Sox2 wurde bereits 2009 als eines der am häufigsten amplifizierten Gene (3q26) beim Plattenepithelkarzinom der Lunge beschrieben. In der Pathologie dient Sox2 heute als Plattenepithel-, Stammzell- oder Progressionsmarker bei einer Vielzahl von Tumortypen: insbes. Plattenepithelkarzinome (Kopf- und Hals, Ösophagus, Zervix, Vulva, GI-Trakt), Ovarial-, Mamma-, Prostatakarzinome<sup>1</sup>, Melanome<sup>2</sup> und sogar hämatologische Neoplasien (ALK<sup>+</sup> ALCL<sup>3</sup>).

Ref. 1) *PLoS One* 2013;8:e53701; 2) *Mod Pathol* 2013;26:44; 3) *Blood Cancer J* 2012;2:e82.

Antikörper	Klon	Spezies	Verdünnung	konzentriert			gebrauchsfertig/RTU	
				0,1 ml	0,5 ml	1,0 ml	1 ml	7 ml
<b>Androgenrezeptor</b>	SP107	Kaninchen	50-200	200R-14	200R-15	200R-16	200R-17	200R-18
<b>Cyclin D1</b>	SP4	Kaninchen	100-500	241R-14	241R-15	241R-16	241R-17	241R-18
<b>Cdx2</b>	EPR2764Y	Kaninchen	100-500	235R-14	235R-15	235R-16	235R-17	235R-18
<b>Östrogenrezeptor</b>	SP1	Kaninchen	100-500	249R-14	249R-15	249R-16	249R-17	249R-18
<b>MiTF</b>	C5/D5	Maus	100-500	284M-94	284M-95	284M-96	284M-97	284M-98
<b>Pax8</b>	MRQ-50	Maus	50-200	363M-14	363M-15	363M-16	363M-17	363M-18
<b>Sox2</b>	SP76	Kaninchen	50-200	371R-14	371R-15	371R-16	371R-17	371R-18
<b>Sox10</b>	polyklonal	Kaninchen	25-100	383A-74	383A-75	383A-76	383A-77	383A-78
<b>TTF-1*</b>	8G7G3/1	Maus	100-500	343M-94	343M-95	343M-96	343M-97	343M-98

\* TTF-1 ist außerdem noch gebrauchsfertig als 15 ml (343M-99) und 25 ml (343M-90) erhältlich.

### Referenzen *Lineage-Survival Oncogenes*:

1. Garraway LA, Sellers WR. Lineage dependency and lineage-survival oncogenes in human cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 593-602.
2. Vias M, *et al.* Terminal and progenitor lineage-survival oncogenes as cancer markers. *Trends Mol Med* 2008; 14: 486-494.
3. Cao P, *et al.* Cell lineage specification in tumor progression and metastasis. *Discov Med* 2011; 12(65): 329-340.  
<http://www.discoverymedicine.com/Paul-D-Cao/2011/10/17/cell-lineage-specification-in-tumor-progression-and-metastasis/>

### **Androgenrezeptor (AR)** beim Prostatakarzinom

4. Visakorpi T, *et al.* In vivo amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer. *Nat Genet* 1995; 9: 401-406.
5. Attard G, *et al.* Steroid hormone receptors in prostate cancer: a hard habit to break? *Cancer Cell* 2009; 16: 458-462.

### **Cdx2** beim Kolorektalkarzinom

6. Salari K, *et al.* CDX2 is an amplified lineage-survival oncogene in colorectal cancer. *PNAS* 2012; 109: 18651-18652.

### **MiTF (Microphthalmia Transcription Factor) und Sox10** beim Melanom

7. McGill GG, *et al.* Bcl2 regulation by the melanocyte master regulator Mitf modulates lineage survival and melanoma cell viability. *Cell* 2002; 109: 707-718.
8. Garraway LA, *et al.* Integrative genomic analyses identify MITF as a lineage survival oncogene amplified in malignant melanoma. *Nature* 2005; 436: 117-122.
9. Shakhova O, *et al.* Sox10 promotes the formation and maintenance of giant congenital naevi and melanoma. *Nat Cell Biol* 2012; 14: 882-890

### **Pax8** beim (serösen) Ovarialkarzinom

10. Cheung HW, *et al.* Systematic investigation of genetic vulnerabilities across cancer cell lines reveals lineage-specific dependencies in ovarian cancer. *PNAS* 2011; 108: 12372-12377.

### **Sox2** bei Lungenkarzinomen

11. Bass AJ, *et al.* SOX2 is an amplified lineage-survival oncogene in lung and esophageal squamous cell carcinomas. *Nat Genet* 2009; 41: 1238-1242.
12. Rudin CM, *et al.* Comprehensive genomic analysis identifies SOX2 as a frequently amplified gene in small-cell lung cancer. *Nat Genet* 2012; 44: 1111-1116.
13. Karachaliou N, *et al.* The role of SOX2 in small cell lung cancer, lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lung. *Transl Lung Cancer Res* 2013; in press. <http://www.tlcr.org/article/view/898>

### **TTF-1** beim Adenokarzinom der Lunge

14. Kendall J, *et al.* Oncogenic cooperation and coamplification of developmental transcription factor genes in lung cancer. *PNAS* 2007; 104: 16663-16668.
15. Weir BA, *et al.* Characterizing the cancer genome in lung adenocarcinoma. *Nature* 2007; 450: 893-898.
16. Kwei KA, *et al.* Genomic profiling identifies TTF1 as a lineage-specific oncogene amplified in lung cancer. *Oncogene* 2008; 27: 3635-3640.
17. Tang X, *et al.* Abnormalities of the TTF-1 lineage-specific oncogene in NSCLC: implications in lung cancer pathogenesis and prognosis. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 2434-2443.