

Martin Scholten
Dr. med.

**Somatische Zweitmutationen in kolorektalen Adenomen
von Patienten mit familiärer Adenomatosis Polyposis Coli
und deren Auswirkungen auf das β -Catenin-Protein**

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1996/97 bis WS 2003/04
Physikum am 19.08.1998 an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Chur/Schweiz, Cambridge/England, Schwäbisch Hall
Staatsexamen am 26.11.2003 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Herwart F. Otto

In der Studie wurden Polypen in Kolonresektaten von zwei FAP-Patienten auf somatische Mutationen untersucht, die zu der Entstehung eines Adenoms geführt haben.

Die der Erkrankung zugrundeliegenden Keimbahnmutationen des APC-Gens wurden in Codon 554 und 1061 identifiziert. In sämtlichen untersuchten Adenomen kam es zu einer zweiten, inaktivierenden Mutation als Hinweis darauf, daß die Tumorgenese ohne biallele APC-Inaktivierung unwahrscheinlich ist. Die somatischen Mutationen traten dabei zwischen Codon 1421 und 1599 auf, d.h. in unmittelbarer Nähe oder innerhalb der Mutational Cluster Region. Es bleibt offen, ob die zwei Mutationen ausreichend für eine Adenomentstehung sind oder lediglich eine Voraussetzung dafür.

Um die funktionelle Auswirkung der Mutationen zu untersuchen, wurde eine β -Catenin-Immunhistologie durchgeführt. Die Ergebnisse weisen darauf hin, daß eine APC-Inaktivierung allein zwar zu einer Konzentrationserhöhung des β -Catenin im Zytoplasma führt. Sie ist aber nicht ausreichend, um eine nukleäre Translokation zu verursachen, sondern kann vielmehr als Voraussetzung für dieses Phänomen gelten.

Flächenhafte nukleäre Akkumulation von β -Catenin ist ein Phänomen, das den Übergang eines Adenoms in ein Karzinom markieren könnte. Dieses Phänomen ist jedoch relativ sicher von weiteren somatischen Mutationen abhängig, die über eine zweite APC-Mutation hinausgehen.