



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Medizinische Fakultät Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Expression von CEACAMs in hereditären kolorektalen Karzinomen**

Autor: Christian Stephan Neumaier  
Institut / Klinik: Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie  
Doktorvater: Prof. Dr. F. Wenz

Das kolorektale Karzinom wird als Ergebnis einer Kumulation onkogenetischer Ereignisse gesehen, wobei eine sequentielle Kumulation als akzeptiert gilt. Es entwickelt sich aus benignen Vorstufen bei denen je nach Mutationen betroffener Gene verschiedene Phänotypen entstehen. Hierbei entstehen über den zugrundeliegenden Pathomechanismus typische molekulare Muster, als eine Art molekularer Fingerabdruck. Ein Ausdruck hierfür ist die genomische Instabilität (chromosomale- und mikrosatelliteninstabile Instabilität). Für HNPCC oder die sporadischen mikrosatelliteninstabilen Karzinome gilt ein Verlust der sogenannten Mismatchrepairproteine als Ursache für die Mikrosatelliteninstabilität. Die Verdachtsdiagnose für HNPCC wird per Klassifikationskriterien (Amsterdam I, II, II-plus und Bethesda) gestellt und über ein Screening auf Keimbahnmutationen der Mismatchreparaturgene verifiziert. Tumore mit positiven Klassifikationskriterien und negativem Mutationsscreening werden unter dem Syndrom: Familiäres kolorektales Karzinom Typ-X (FCC-X) subsumiert. Über die molekularen Pathomechanismen des FCC-X ist bis heute wenig bekannt.

Als ein konsistentes Ereignis unter den einzelnen Stufen im Verlauf der Karzinogenese gilt die Dysregulation von Mitgliedern der CEACAM Familie, besonders CEACAM1 und CEACAM5. CEACAM1 wird neben anderen Funktionen, wie z.B. der Morphogenese von Hohlorganen im Verlauf der Embryogenese, auch eine Funktion als Tumorsuppressor beim kolorektalen Karzinom zugeschrieben. Bezüglich der Genese des sporadischen kolorektalen Karzinoms konnte eine mögliche Verbindung über den Verlust von CEACAM1, als Modulator der Apoptose in präneoplastischen/hyperplastischen Läsionen abgeleitet werden.

Das Interesse dieser Arbeit galt der immunhistochemischen Analyse der Expression der Antigene CEACAM1, CEACAM5, CEACAM6,  $\beta$ -Catenin (als Surrogatmarker für einen Aktivierten Wnt-signaling pathway), Ki-67 (Proliferationsmarker) und CK18-neoepitop (Apoptosemarker) in 68 HNPCC-Kriterien positiven kolorektalen Karzinomen (38 HNPCC und 30 FCC-X). Die Altersverteilung zeigt einen Mittelwert von 44,9 Jahren mit Standardabweichung von 12 Jahren für FCC-X und 42,7 Jahren mit einer Standardabweichung 8,5 Jahren. Unter den FCC-X Patienten waren 11 Frauen, 15 Männer und 4 Patienten unbekanntes Geschlechts. Unter den HNPCC waren 14 Frauen, 20 Männer und 4 Patienten unbekanntes Geschlechts. Alle HNPCC wiesen eine Mikrosatelliteninstabilität und alle FCC-X Karzinome eine Mikrosatellitenstabilität auf. Über eine erhöhte Expression von  $\beta$ -Catenin konnte in beiden Gruppen eine Beteiligung des Wnt-signaling pathway in nur ca. der Hälfte der Fälle (46,7% FCC-X und 52,6% HNPCC) nachgewiesen werden. Dies zeigt, dass die Aktivierung des Wnt-signaling pathway nur ein hinreichendes aber kein notwendiges Kriterium zur Entstehung von HNPCC und FCC-X ist. In beiden Gruppen konnte ein nahezu identischer, fast vollständiger Verlust der Expression von CEACAM1 (96,7% FCC-X und 92,1% HNPCC) nachgewiesen werden. Die Frequenz dieses Verlustes erinnert an die in sporadischen chromosomal instabilen Karzinomen beobachteten Ergebnisse. Ferner konnte für CEACAM5 in FCC-X im Vergleich zum Normalgewebe eine Verminderung der Expression in 46,7%, eine unveränderte Expression in 36,7% und eine erhöhte Expression in 16,7% der Fälle festgestellt. In HNPCC zeigten sich die CEACAM5 Expression in 36,8% erniedrigt, 50% unverändert und in 13,2% erhöht. Die CEACAM6 Expression zeigte sich in FCC-X in 26,7% der Fälle vermindert, in 40% unverändert und in 33% erhöht. In HNPCC wurde CEACAM6 in 18,4% vermindert, in 44,7% unverändert und in 36,8% gesehen. Somit ergibt sich eine nicht signifikante Tendenz in HNPCC bezüglich einer normalgewebsäquivalenten oder erhöhten Expression von CEACAM5 & CEACAM6 im Vergleich zu FCC-X. Für die Apoptoserate ergab sich in FCC-X Tumoren ein Mittelwert von 10/1000 mit einer Standardabweichung von 12/1000. In HNPCC Tumoren ergab die Auszählung einen Mittelwert von 8/1000 mit einer Standardabweichung von 14/1000. Bezüglich der Proliferationsrate ergab sich bei Mittelwerten von 40% in FCC-X Tumoren

(Standardabweichung von 17%) und 54% in HNPCC Tumoren (Standardabweichung von 26%) ein Trend bezüglich einer erhöhten Proliferation in HNPCC im Vergleich zu FCC-X. Bei einem durchgeführten Rangsummentest wurde auch nach einem Test für Ausreißer kein statistisches Signifikanzniveau erreicht.

Mit dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Aktivierung des Wnt-signaling pathway in FCC-X und HNPCC nicht notwendigerweise auftritt und die Dysregulation von CEACAM1 nicht nur ein Phänomen der sporadischen, sondern auch eines der größten Gruppe der hereditären kolorektalen Karzinome ist. Es stärkt die Hypothese, dass die Expression von CEACAM1 in prämaligen Läsionen (ACF und Polypen) möglicherweise über Modulation von Apoptose eine Regression einleiten kann und somit einen gemeinsamen Ursprung (common-trunk) der verschiedenen Entitäten der kolorektalen Karzinome definiert. Die genetischen oder epigenetischen Defekte (z.B. MMR, APC) entscheiden dann im Verlauf über welchen pathway sich das Karzinom entwickelt und der entsprechende Phänotyp ausprägt wird.