

Johannes Tobias Schweipert
Dr. med.

Molekular-zytogenetische Untersuchung von Azinuszellkarzinomen des Pankreas mittels comparativer genomischer Hybridisierung

Promotionsfach: Pathologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Michael A. Kern

In der vorliegenden Arbeit wurde mittels comparativer genomischer Hybridisierung, an einem großen Kollektiv von Azinuszellkarzinomen des Pankreas (31 Primärtumoren, 10 Metastasen), ein rekurrentes, charakteristisches Profil aufgezeigt. Dabei handelte es sich um genomische Amplifikationen in den Bereichen 1q (56%), 7p (22%), 7q (22%), 8q (24%), 12p (34%), 12q (34%), 17q (24%) und 20q (44%), sowie um Deletionen in den Bereichen 1p (56%), 3p (24%), 4q (41%), 5q (32%), 6q (32%), 8p (27%), 9p (39%), 11q (41%), 13q (24%), 16q (24%), 18p (27%) und 18q (51%). Im Vergleich mit der CGH Voruntersuchung von Taruscio et al. (6 Fälle) konnte das charakteristische Profil bestätigt werden. Desweiteren wurden signifikant häufiger auftretende genomische Veränderungen in Subgruppen identifiziert. In großen (>4 cm) Tumoren waren Deletionen von 18p11 und 18q11 signifikant häufiger. Bei mitosereichen Karzinomen traten Amplifikationen von 1q32-44, 7p15-22, 8p11-23 und 8q11-24, sowie Deletionen von 1p21, 6q21-27, 10q22-23 und 16q12-21 häufiger auf. Metastasen zeigten im Vergleich zu Primärtumoren häufiger Amplifikationen von 1q41-44, 2q12, 2q37, 3p21, 3q21-29, 6p21, 8q21-24, 9q34, 10q24-26, 12p11-13, 12q11-24, 17p11-13, 20q11-13 und 22q11-13 sowie Deletionen von 2q23, 4q23, 4q26-28, 4q32-35 und 9p22-24. Im Vergleich mit duktalem Pankreaskarzinomen und neuroendokrinen Tumoren scheinen Zugewinne von 1q, sowie Verluste von 1p, 5q, 16q, typisch für Azinuszellkarzinome zu sein. Allen drei Tumorentitäten gemeinsam sind Zugewinne von 7q22, 20q13, sowie Verluste von 6q22-25. Hingegen sind Zugewinne in den Regionen 8q und 12p sowie Verluste im Bereich 3p, 4q, 8p, 9p und 18q nur den Azinuszellkarzinomen und duktalem Karzinomen gemeinsam, während Zugewinne von 5q, 12q, 17q und Verluste von 11p und 11q bei Azinuszellkarzinomen und neuroendokrinen Tumoren auftreten. In Abgrenzung zu den duktalem Karzinomen zeigen die Azinuszellkarzinome signifikant häufiger Amplifikationen von 4p, 12q und Verluste von 11p und 11q, und zu den neuroendokrinen Tumoren häufiger Amplifikationen von 8q und 12p, sowie Verluste von 4q, 9p, 13q, 18p, 18q. Die detektierten Bereiche enthalten sowohl bekannte Onkogene wie RAB25 (1q22), c-myc (8q24), KRAS2 (12p), HER2 (17q12-21), ADRM1 (20q13) als auch aussichtsreiche Tumorsuppressorgene wie DIRAS3 (1p31), APC (5q21), PARK2 (6q25-27), WWOX (16q23) und SMAD4 (18q21). In Folgeprojekten muß die Rolle der aussichtsreichsten potentiellen Gene in der Onkogenese der Azinuszellkarzinome weiter untersucht werden.