

Michael Martin Müller

Dr. med.

Onkogenetische Baum-Modelle des humanen hepatozellulären Karzinoms

Promotionsfach: Pathologie

Doktorvater: PD. Dr. med. Thomas Longerich

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist weltweit die fünfthäufigste Krebserkrankung und die zweithäufigste malignombezogene Todesursache. Obwohl es in den letzten Jahren kontinuierliche Fortschritte in der Diagnostik und Therapie des HCC gab, bleibt die Prognose der Erkrankung schlecht. Infektionen mit dem Hepatitis B Virus (HBV) und dem Hepatitis C Virus (HCV) sind die wichtigsten Risikofaktoren für das HCC, das sich meist in zirrhotisch veränderten Lebern entwickelt.

Das HCC ist auf molekularer Ebene ein höchst heterogener Tumor und die Hepatokarzinogenese ist ein komplexer, schrittweiser Prozess, der eine große Anzahl genetischer Alterationen beinhaltet. Frühere Analysen zeigten Assoziationen zwischen spezifischen chromosomalen Imbalancen und der HCC-Ätiologie bzw. der Tumordifferenzierung. Mithilfe onkogenetischer Baummodelle können solche Aberrationsereignisse auf ihre sequenzielle Abfolge und ihre gegenseitige Abhängigkeit untersucht werden.

Basierend auf einer Metaanalyse aller im Zeitraum 1997 bis 2010 publizierten und verfügbaren klassischen CGH-Daten humaner HCCs wurden onkogenetische Baummodelle generiert.

In der vergleichenden Betrachtung der biostatistischen Auswertung und der berechneten onkogenetischen Baummodelle zeigte diese Metaanalyse klassischer CGH-Daten von 24 DNAs und 871 HCCs Folgendes:

- a) Eine Beschreibung der humanen Hepatokarzinogenese als onkogenetisches Baummodell ist möglich.
- b) HBV-positive und virusnegative HCCs können anhand charakteristischer chromosomaler Alterationsmuster unterschieden werden, was zur HCC-Klassifikation genutzt werden kann.
- c) Für HCV-positive HCCs ließen sich keine spezifischen chromosomalen Aberrationen identifizieren.
- d) Es konnte ein robustes Progressionsmodell der Hepatokarzinogenese ermittelt werden: Frühen Zugewinnen auf den Chromosomenarmen 1q und 8q folgen eng miteinander assoziierte Verluste auf 4q, 16q und 13q. Auf den langen Armen der Chromosomen 1 und 8 lassen sich daher vielversprechende Zielgene zur frühen Diagnose und Therapie des HCC erwarten.