

Anne Wiebke Schröder
Dr. med.

Analyse differentieller Genexpression in der Kolonkarzinogenese zur Identifizierung von Tumorfrüherkennungsmarkern

Promotionsfach: Pathologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. M. von Knebel Doeberitz

Aufgrund seiner hohen Prävalenz und Mortalität ist das kolorektale Karzinom (KRK) eine weltweit relevante Erkrankung. Entscheidend für die Therapieoptionen und die Prognose eines Patienten ist v.a. das Stadium der Erkrankung bei Erstdiagnose. Leider werden viele KRK erst in einem späten, häufig nicht mehr kurativ behandelbarem Stadium festgestellt, sodass die Früherkennung eine wesentliche Bedeutung bekommt. Schwächen der bisher angewandten Screening-untersuchungen für KRK sind zum einen die eher niedrige Spezifität und Sensitivität, wie für den FOBT festgestellt, sowie eine mangelnde Inanspruchnahme durch die Bevölkerung im Falle der Koloskopie, welche die bisher sensitivste und spezifischste, aber auch aufwendigste Screeninguntersuchung darstellt. Ziel dieser Arbeit war daher die Identifizierung neuer, effizienter Tumormarker mit einem besonderen Schwerpunkt auf Früherkennungsmarkern um die Prognose der Erkrankung zu verbessern. Hierzu wurden 32 anhand von cDNA-Microarray-Untersuchungen und „real time“ PCR vorselektionierte Kandidatengene bzgl. Ihrer Expression in KRK, Adenomen als KRK-Vorstufen und Kolonnormalgewebe untersucht. Dies erfolgte auf PCR-Ebene mittels Endpunkt-PCR und „real time“ PCR, sowie für einige ausgewählte Marker auch auf Proteinebene mittels Western Blot und Immunhistologie.

Kollagen 11 alpha1 (COL11A1) und die Dipeptidase 1 (DPEP1) zeigten sich aufgrund Ihrer differentiellen Expression in Adenomen und Karzinomen bei fehlendem Nachweis in Kolonnormalgewebe nach den Ergebnissen dieser Arbeit sowie in der bisherigen Literatur als potentielle KRK- und Früherkennungsmarker geeignet. Defensin alpha 5 (DEFA 5), Defensin alpha 6 (DEFA 6), die Matrix Metalloproteinase 13 (MMP13) und das calciumbindende Protein S100A2 (S100A2) lassen in dieser Arbeit eine Eignung als potentiell quantitative Tumorfrüherkennungs- bzw. Früherkennungs- und Karzinommarker (DEFA 5) vermuten. Sie ließen sich zwar in Kolonnormalgewebe nachweisen, zeigten jedoch eine im Vergleich hierzu deutlich gesteigerte Expression in Adenomen bzw. Karzinomen. Da ein einzelner Marker allein selten eine ausreichende Effizienz erreicht, um ein valides Tumorscreening zu ermöglichen, wäre eine Anwendung dieser Marker im Rahmen eines Tumormarkersets denkbar. Zur Validierung der Marker, Bestimmung von

„cut off“ Grenzen sowie Nachweis aus geeigneten Untersuchungsmaterialien wie Blut- oder Stuhlproben sind jedoch fortführende Untersuchungen notwendig.