

Vittorio Branchi
Dr. med.

Die Rolle von dlG7 in der Karzinogenese des Kolon- und Pankreaskarzinoms

Fach/Einrichtung: *Chirurgie*

Doktorvater: *Prof. Dr. med. Alexis Ulrich*

Das kolorektale Karzinom ist weltweit eines der häufigsten Karzinome und die zweithäufigste Todesursache bei Patienten mit einer Krebserkrankung. Obwohl die Karzinogenese des kolorektalen Karzinoms seit langem erforscht wird, hängt die Prognose dieser Erkrankung stark davon ab, ob eine radikale chirurgische Therapie möglich ist. Das Pankreaskarzinom hat eine niedrigere Inzidenz als das Kolonkarzinom, jedoch eine sehr viel höhere Mortalität. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt trotz radikaler chirurgischer Therapie bei circa 5%. Um neue therapeutische Ansätze für die Behandlung des Pankreas- und Kolonkarzinoms zu entwickeln, gilt der Identifizierung neuer Biomarker, welche als therapeutische Ziele oder als prädiktiver Faktor dienen können, besonderes Interesse. Das Protein dlG7 könnte als ein solcher Biomarker fungieren. Es wurde nachgewiesen, dass dlG7 im Kolonkarzinom sowie in anderen malignen Tumoren überexprimiert ist. Außerdem wird dlG7 früh in Differenzierungsprozessen normaler Zellen herunterreguliert und spielt eine wichtige Rolle in der Formation des Spindelapparates und in der Regulation des Zellzyklus.

Ziel dieser Arbeit war die Expression des Gens dlG7 im kolorektalen und Pankreaskarzinom zu charakterisieren sowie seine Rolle in der Karzinogenese dieser Erkrankungen zu erforschen und die mögliche Relevanz als Biomarker zu eruieren. Von besonderem Interesse war das Expressionsprofil und die Tumorigenität des Proteins dlG7 in Pankreaskarzinomzellen zu untersuchen, da dlG7 in diesem Bereich noch vollständig unerforscht war. Für die Expression des Gens wurden die quantitative RT-PCR, die Western Blot-Analyse und der Elisa-Test eingesetzt. In der Expressionsanalyse wurde eine dlG7-Überexpression sowohl in vitro als auch in dem größten Anteil der Tumorproben von Patienten mit kolorektalem Karzinom und Pankreaskarzinom nachgewiesen. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass dlG7 eine mögliche Rolle in der Karzinogenese dieser Erkrankungen spielen könnte. Mithilfe der siRNA-Technologie wurden stabile dlG7-Knockdown-Klone hergestellt, um die dlG7-vermittelte Tumorigenität zu erforschen. Dank

dessen konnte festgestellt werden, dass die dlG7-Überexpression mit einem Proliferationsvorteil und einem vermehrten Invasionspotential im Kolonkarzinom assoziiert ist. In der Analyse der klinischen Patientendaten konnte keine signifikante Assoziation zwischen dlG7-Überexpression, Gesamtüberleben und krankheitsfreiem Überleben nachgewiesen werden. Allerdings zeigt die Überexpression des Gens dlG7 eine statistisch signifikante Assoziation mit einem positiven Lymphknotenstatus. Ebenfalls korreliert die dlG7-Überexpression positiv mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium.

Zusammenfassend lassen die Ergebnisse dieser Studie darauf schließen, dass dlG7 eine wichtige Rolle in der Pathogenese des kolorektalen Karzinoms und Pankreaskarzinoms haben könnte.