



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Mutationsanalyse des Gens der 140 kDa-Untereinheit des  
Replikationsfaktors C und der 70 kDa-Untereinheit des  
Replikationsfaktors A in sporadisch auftretenden Kolonkarzinomen  
des Menschen**

Autor: Jörn Richard Magdeburg  
Institut / Klinik: Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg (DKFZ)  
Doktorvater: Prof. Dr. E. Hagmüller

Die DNA eukaryotischer Zellen unterliegt einem kontinuierlichen Ablauf von Schädigung, Reparatur und Neusynthese. Verlust der Funktionen, die die Stabilität des Genoms garantieren, können zum Tumorwachstum führen. Tumorwachstum ist von zahlreichen chromosomalen Veränderungen begleitet. Es könnte sein, dass die hohe Anzahl an Mutationen nicht das Produkt spontaner Mutationen ist, sondern das Ergebnis der Manifestation eines Mutatorphänotyps. Thema der vorliegenden Arbeit war es, die Frage zu klären, ob in Replikationsfaktoren Mutationen auftreten, die möglicherweise zu einer Beeinträchtigung der Kopiergenauigkeit der DNA-Replikation mit einer begleitenden Erhöhung der Mutationsfrequenz führen.

In der 140-kDa-Untereinheit des Replikationsfaktors C wurden bei der SSCP-Analyse von PCR-Fragmenten des Gens der 140-kDa-Untereinheit des Replikationsfaktors C drei Mutationen gefunden, die im DNA-Sequenzgel nicht gesehen wurden. Dafür kann es mehrere Erklärungen geben. Die Tatsache, dass nur wenige Mutationen in der 140-kDa-Einheit des Replikationsfaktors C gefunden wurden, ist ein Hinweis darauf, dass diese Untereinheit bei der Genomverdopplung im Sinne einer Funktionsminderung normalerweise nicht verändert sein „darf“. Jedes Verzögern der DNA-Synthese führt zu einem Wachstumsnachteil für die Zelle.

In der 70-kDa-Untereinheit des Replikationsfaktors A wurde sowohl bei den Kolonkarzinom-Zelllinien als auch bei den untersuchten Kolonkarzinomen Mutationen gefunden. Da ein Teil dieser Mutationen auch in der Mukosa vorhanden sind, kann es sich um Polymorphismen handeln, die als mögliche prädisponierende Sequenzvarianten in der Bevölkerung hinsichtlich der Einschätzung eines angeborenen Krebsrisikos sehr interessant sein könnten. Bei sämtlichen Mutationen tritt die neue Nukleotidsequenz zusätzlich zu der Sequenz des Normalgewebes auf. Es handelt sich in diesen Fällen um Heterozygotie. Die Enzyme, die von dem veränderten Allel kodiert werden, könnten in ihrer Funktion beeinträchtigt sein. Eine der Konsequenzen wäre, dass es zu einem fehlerhaften Ablauf der DNA-Synthese oder -Reparatur kommt.

Die Tatsache, dass im Rahmen dieser Arbeit Mutationen im Replikationsfaktor A und im Replikationsfaktor C nachgewiesen wurden, die in einem engen Zusammenhang zu funktionellen Beeinträchtigungen dieser Faktoren stehen können, unterstützt die hypothetischen Vorstellungen der schrittweisen, karzinogenunabhängigen Entwicklung eines Tumors durch einen Verlust der Arbeitsgenauigkeit des Replikations- und Reparaturapparates. Die aufgezeigten Mutationen könnten zu Änderungen der Struktur und Funktion dieser Replikationsfaktoren führen. Diese veränderten Eigenschaften könnten in späteren, karzinogenunabhängigen Sequenzänderungen resultieren, die zu einer Anhäufung von Mutationen über einen längeren Zeitraum hinweg und zur malignen Entartung führen könnten.