



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

**PTEN/MMAC1 - Genalterationen in kolorektalen Karzinomen**

Autor: Markus Wurster  
Institut / Klinik: Pathologisches Institut  
Doktorvater: Prof. Dr. U. Bleyl

Das Tumorsuppressorgen PTEN/MMAC1 ist auf 10q23.3 lokalisiert und spielt eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese einer Reihe bösartiger Neoplasien wie Glioblastomen, Prostata- und Endometriumkarzinomen. Die Expression von PTEN/MMAC1 in normaler Kolonschleimhaut, das Auftreten von gastrointestinalen Tumoren in Anwesenheit von PTEN/MMAC1-Keimbahnmutationen und das Auftreten von hyperplastischen und dysplastischen Kolontumoren bei fehlendem PTEN/MMAC1-Gen im Mausmodell lassen die Beteiligung dieses Tumorsuppressorgens bei der Entstehung oder Progression von kolorektalen Tumoren wahrscheinlich erscheinen. Um dies zu untersuchen stellten wir die Frage nach der Frequenz von Punktmutationen in PTEN/MMAC1.

Es wurden 45 konsekutiv asservierte kolorektale Karzinome auf langstreckige Genverluste („Loss of heterozygosity“, LOH) untersucht. Alle LOH-positiven Fälle wurden in einem anschließenden Schritt der kompletten Gensequenzierung zugeführt.

LOH wurde bei 31% (14/45) detektiert. Von den LOH-positiven Tumoren fand sich eine Nonsense-Mutation in Codon 135 (Insertion A) in Exon 5 (2,2%; 1/45). Durch die Insertion resultiert eine Verschiebung des Leserahmens und es kommt zu einem vorzeitigen Abbruch der Proteinbiosynthese. Es wird ein um 224 Aminosäuren verkürztes Protein generiert. Die Mutation ist als funktionell relevant anzusehen, da das C-terminale Ende und damit das katalytische Zentrum des PTEN/MMAC1-Protein direkt betroffen ist.

Die niedrige Punktmutationsrate zeigt, dass PTEN/MMAC1 keine wesentliche Rolle bei der Entstehung oder Progression kolorektaler Karzinome spielt. Jedoch lässt die relativ hohe LOH-Frequenz bei Abwesenheit von Punktmutationen auf eine Beteiligung weiterer Tumorsuppressorgene auf dem langen Arm des Chromosom 10, um den PTEN/MMAC1-Lokus herum, schließen. Des Weiteren könnten zusätzliche Mechanismen, wie destabilisierende, epigenetische Hypo- oder Hypermethylierung, sowie homozygote Deletionen bei der funktionellen, biallelischen Inaktivierung dieses Tumorsuppressorgens beteiligt sein.