



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

Molekulare Analyse der Tumorsuppressorgene Smad4 und DCC in primären Adenokarzinomen des Pankreas

Autor: Johannes Hausmann
Institut / Klinik: Pathologisches Institut
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. R. Hildenbrand

Das Adenokarzinom des Pankreas ist für jeden fünften tumorassoziierten Todesfall in der westlichen Welt verantwortlich. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt unter 5 %. Ursächlich hierfür ist zum einen das meist fortgeschrittene Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und zum anderen das schlechten Ansprechen auf die Therapieoptionen. Strategien zur Früherkennung und verbesserte Therapieansätze sind dringend erforderlich. Um diese Ziele zu erreichen und zum besseren Verständnis der Tumorgenese sind unter anderem umfassende Erkenntnisse über das genetische Profil des invasiven Karzinoms und der entsprechenden Vorläuferläsionen erforderlich. Einen Beitrag dafür zu leisten, war das Ziel der vorliegenden Arbeit. Sie fokussiert Smad4 und DCC, zwei Tumorsuppressorgene, die in die Tumorgenese des Pankreaskarzioms involviert zu sein scheinen. Vorangehende Studien haben eine Deletion von Chromosom 18q in bis zu 90 % der Pankreaskarzinome nachgewiesen, was darauf hindeutet, dass diese chromosomale Region ein oder mehrere TS-Gene beherbergen könnte. Dies führte unter anderem zu der Entdeckung von Smad4. Während Smad4 bereits im Blickpunkt unterschiedlicher Studien stand, ist die Datenlage von DCC, ebenfalls auf dem langen Arm von Chromosom 18 lokalisiert, bezüglich des Pankreaskarzinoms spärlich. Zur Analyse des genetischen Status wurde die LoH-Analyse eingesetzt, der funktionelle Status auf Proteinebene wurde durch die Immunhistochemie beurteilt. Immunhistochemische Analysen, das DCC-Protein beim Pankreaskarzinom betreffend, wurde bisher noch nicht beschrieben. Das duktales Adenokarzinom des Pankreas ist ein heterogen wachsender Tumor, in dem die eigentlichen Karzinomzellen umgeben sind von Stromagewebe und Entzündungszellen. Dies führt zu Problemen bei molekulargenetischen Analysen, da hierfür möglichst reines Tumorgewebe benötigt wird, um exakte Ergebnisse zu erhalten. Eine Kontamination durch umliegende nicht tumorös veränderte Zellen kann die Resultate verfälschen. Studien an xenogen transplantierten Tumoren und Zelllinien umgehen zwar das Problem der Kontamination, entsprechen aber in ihrem genetischen Profil nicht 100 %ig die in vivo-Situation, wie in mehreren Studien nachgewiesen werden konnte. Aus diesem Grunde wurde die vorliegende Arbeit an primären Pankreastumoren durchgeführt. Zur Gewinnung des Untersuchungsmaterials wurde die erst kürzlich etablierte Laser Capture Microdissection eingesetzt. Dieses neuartige Verfahren ermöglicht die relativ selektive Entnahme einzelner Zellen.

Es zeigte sich eine Deletion im Bereich des Smad4- bzw. DCC-Genlocus in 50 % bzw. 71 % der Fälle und eine funktionelle Inaktivierung auf Proteinebene in jeweils 68 %. Die LoH-Analyse ergab eine gemeinsame Inaktivierung in 42 % der Fälle, während sich immunhistochemisch sogar in 47 % ein übereinstimmend negatives Ergebnis darstellte. Diese Häufigkeiten sprechen sehr für eine Beteiligung beider Gene in der Karzinogenese des Pankreaskarzinoms. Auch bezüglich der biologischen Funktion der entsprechenden Proteine lässt sich ein invasives Wachstum und unkontrollierte Proliferation der betroffenen Zellen, ausgelöst durch einen Ausfall dieser Funktionen, gut nachvollziehen. Vor allem die hohe Frequenz der DCC-Alterationen, die erstmalig in dieser Studie auch durch die Immunhistochemie nachgewiesen wurden, sollte diesen Genlocus mehr in den Blickpunkt der Forschung rücken.

Für eine weitergehende Analyse des genetischen Profils des Pankreaskarzinoms – vor allem in Hinblick auf den chronologischen Ablauf der genetischen Alterationen – müssten sich weitere Studien, gestützt auf die vorliegenden Ergebnisse, auf die Vorläuferläsionen (PanINs) konzentrieren.