

Anna Katharina Birgitta Glitz

Dr. med.

Identifizierung und Validierung von Markergenen für die Diagnose kolorektaler Karzinome und ihrer benignen Vorstufen

Geboren am 15.05.1980 in Schwelm

Staatsexamen am 04.05.2006 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie

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

Das sporadisch auftretende KRK ist eines der häufigsten malignen Erkrankungen weltweit. Dennoch fehlen bislang adäquate klinische Tests zur frühzeitigen Tumordiagnostik. Die Identifizierung typischer Genexpressionsmuster in KRK kann zur Entwicklung neuer und besserer Screeningverfahren beitragen. In der vorliegenden Studie wurde anhand von Genexpressionsanalysen nach potentiellen Tumormarkergenen gesucht.

Nach einer umfassenden Literaturrecherche wurden insgesamt 484 Gene ausgewählt, die zunächst auf ihre Spezifität hin geprüft werden sollten. Mittels Endpunkt-PCR wurde ihre Expression in zehn kolorektalen Normalgeweben und einem Mix aus zehn sporadischen KRK untersucht. Von den 484 untersuchten Genen qualifizierten sich insgesamt 62 Gene für die weiterführenden Experimente. Als Maß für die Sensitivität wurde im nächsten Schritt die Expression dieser Gene mittels *real time* PCR an 14 sporadischen KRK und ihren zugehörigen Normalgeweben semiquantitativ weiteruntersucht. Insgesamt 26 Gene wiesen hier in mehr als 50 % eine erhöhte Expression im Tumorgewebe im Vergleich zum Normalgewebe auf. Die Mehrzahl dieser Gene wurde auch bei der anschließend an Adenomen durchgeführten Endpunkt-PCR in allen neun Adenomen verstärkt exprimiert (BMP7, STC1, KLK10, PLK1, THBS2, CA9, IFITM2, KRT23, ALDH4A1, ALDOB, VSNL1, COL12A1, MMP11, BAMBI). Das aufgrund seiner guten Resultate ausgewählte Gen CDH3 zeigte in der weiterführenden, immunhistochemischen Untersuchung im Vergleich zum Normalgewebe in 19/20 KRK und in 28/29 Adenomen eine erhöhte Expression. Die auf DNA-Ebene gewonnenen Ergebnisse konnten so auf Proteinebene bestätigt werden. Da ein Gen alleine meist keine hohe Sensitivität und

Spezifität gewährleisten kann, wurde anschließend ein Markergen-Set aus den Kandidatengenomen mit den besten Ergebnissen zusammengestellt. Hierzu gehörten MMP11, CST4, PAP und CDH3.

Die Studie zeigt, dass nur wenige Gene sich als potentielle Tumormarker eignen. Dennoch konnten in dieser Arbeit 26 Gene identifiziert werden, die zwei wichtige Anforderungen an einen Tumormarker erfüllen, zum einen eine niedrige Expression im Normalgewebe als Maß für die Spezifität und zum anderen eine hohe Expression im Tumorgewebe als Maß für die Sensitivität. Das Expressionsmuster mehrerer Gene in Zusammenschau kann so sichere Hinweise auf ein malignes Geschehen im Intestinaltrakt geben. So konnte die Kombination der Markergene MMP11, CST4, PAP und CDH3 alle in dieser Arbeit untersuchten Adenome und KRK detektieren. Zusätzlich muß jedoch gewährleistet sein, dass in benignen Prozessen keine erhöhte Expression der jeweiligen Gene nachweisbar ist. Dies bleibt weiter zu untersuchen.