



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Verlust der Heterozygotie (LOH) des PTEN/MMAC1-Gens in
Pankreaskarzinomen**

Autor: Christine Becker
Institut / Klinik: Pathologisches Institut
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. R. Hildenbrand

Die Diagnose des dukalen Pankreaskarzinoms wird in Deutschland in ca. 6500 Fällen pro Jahr gestellt. Es ist damit für 3% aller Krebserkrankungen verantwortlich. Die Symptome sind unspezifisch, die Diagnose wird daher meistens erst sehr spät gestellt und die Patienten sind zu diesem Zeitpunkt schon oft nicht mehr operabel und somit keinem kurativen Therapieansatz zugänglich. Die Prognose ist sehr schlecht mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von nur 5%. Diese traurigen Fakten zeigen, dass es nötig ist, die molekularen Grundlagen dieser Erkrankung zu erforschen, um vielleicht früher zur Diagnose zu kommen und neue Therapiestrategien zu entwickeln. Diese Arbeit sollte zur Bedeutung des Verlustes des Tumorsuppressorgens PTEN für das Pankreaskarzinom beitragen. LOH-Untersuchungen wurden schon für einige Tumoren, wie z.B. Glioblastome, Prostatakarzinome oder Melanome durchgeführt, das Pankreaskarzinom war bisher weniger Ziel dieses Forschungsansatzes. Zu diesem Zweck wurden 45 Pankreaskarzinomfälle, vorwiegend duktale Adenokarzinome, mit Hilfe der PCR-Technik für zwei Mikrosatellitenmarker untersucht. Anschließend konnte durch die DNA-Fragment-Analyse eine Allelotypisierung durchgeführt werden. Die LOH-Rate war mit 11,1% für beide Marker niedrig. Zusätzlich wurde die PTEN-Proteinexpression mittels immunhistochemischer Analyse untersucht. Dabei zeigte sich ein kompletter Expressionsverlust in 30,6% der untersuchten Fälle. Ein deutlicher Expressionsverlust im Vergleich zu korrespondierendem Normalgewebe war in insgesamt 64% der Fälle nachweisbar. Die Fälle bei denen LOH gefunden wurde, zeigten auch immunhistochemisch einen Expressionsverlust bzw. zumindest eine Expressionsreduktion. Andererseits war bei den meisten Fällen, die einen Expressionsverlust oder eine Expressionsreduktion aufwiesen, kein LOH nachweisbar. Auch die Möglichkeit des Vorliegens homozygoter Deletionen konnte weitgehend ausgeschlossen werden. Die untergeordnete Rolle des Heterozygotieverlustes, aber häufigere Reduktion der Expression ist weitgehend mit den bisher veröffentlichten Studien vereinbar. Eine mögliche Erklärung für das gefundene Missverhältnis zwischen LOH und reduzierter Expression könnten Mutationen, wie kleinere Deletionen oder Punktmutationen sein, die mit der LOH-Analyse nicht nachweisbar sind. In bisher veröffentlichten Studien konnten Mutationen nicht signifikant häufig gefunden werden. Außerdem zu bedenken sind epigenetische Mechanismen der Geninaktivierung, die Möglichkeit der Haploinsuffizienz sowie transkriptionale oder posttranslationale Möglichkeiten der Proteinstabilisierung bzw. Proteininaktivierung. Um die Bedeutung dieser Möglichkeiten zu bewerten müssen sich noch weitere Untersuchungen anschließen.

Eine abschließende Aussage zur Bedeutung des PTEN-Gens für das Pankreaskarzinom lässt sich angesichts der Ergebnisse dieser Arbeit nicht machen. Es gibt jedoch interessante Studien, die therapeutische Ansätze hinsichtlich der PTEN-Expression beim Pankreaskarzinom untersucht haben. Außerdem gibt es Publikationen, die sich mit der Auswirkung der Hemmung des PI3K/AKT-Signalweges auf Pankreaskarzinomzellen beschäftigen. Das PTEN-Gen spielt also vielleicht doch eine größere Rolle für das Pankreaskarzinom als bisher angenommen und es bleibt zu hoffen, dass die Erforschung dieser Erkrankung zukünftig Betroffenen eine bessere Prognose bieten kann.