

Christian Köhler

Dr. med.

Molekulare Analyse der Tumorsuppressorgene Retinoblastoma 1 und Retinoblastoma 1-inducible coiled-coil 1 in endokrinen Pankreastumoren

Geboren am 18.06.1982 in Karlsruhe

Staatsexamen am 28. November 2008 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Michael A. Kern

Die genetischen Grundlagen der Initiation und Progression endokriner Pankreastumore (EPT) sind überwiegend unklar. Dies gilt insbesondere für sporadische EPT, während für die Entstehung von hereditären EPT mittlerweile einige molekulare Grundlagen aufgezeigt werden konnten.

In der vorliegenden Arbeit wurde anhand eines umfassenden Kollektivs endokriner Pankreastumore die potentielle Rolle von Retinoblastoma 1 (RB1) und seinem Regulator Retinoblastoma 1-inducible coiled-coil 1 (RB1CC1) untersucht. Die Untersuchungen erfolgten an 110 EPT von 74 Patienten. Neben Primärtumoren beinhaltete das Kollektiv Lymphknotenmetastasen, Lebermetastasen, Weichgewebismetastasen und Rezidivtumore. Die Tumore wurden zum einen histomorphologisch und immunhistochemisch charakterisiert. Zum anderen wurden die Tumore immunhistochemisch auf ihre Expression von RB1 untersucht, sowie auf Heterozygotieverluste (LOH) von *RB1* und *RB1CC1* hin analysiert.

Bei der immunhistochemischen Untersuchung von RB1 war bei 20 % der EPT die RB1-Expression völlig aufgehoben. Ein weiterer 20 %iger Anteil der EPT zeigte sich in der Expression des RB1-Proteins herunterreguliert. Als mögliche Ursache konnten in einem Teil der betroffenen Tumore (5,4 %) Heterozygotieverluste bei *RB1* detektiert werden. In einem weiteren, deutlich größeren Teil (21,6 %) konnte die verminderte oder gar aufgehobene Expression von RB1 durch Heterozygotieverluste bei *RB1CC1* erklärt werden. Des Weiteren konnten als Ursache für eine reduzierte

RB1-Expression Störungen von *MEN-1* postuliert werden, wie sie bei Patienten mit MEN-1-Syndrom vorliegen (9,5 %).

Darüber hinaus waren allerdings auch EPT ohne LOH bei *RB1* beziehungsweise bei *RB1CC1*, sowie EPT von Patienten ohne MEN-1-Syndrom auf der Ebene des RB1-Proteins herunterreguliert, was ursächlich weitere Mechanismen, wie Hypermethylierungen oder Hyperphosphorylierungen von *RB1* vermuten lässt, wie sie für andere Tumorentitäten nachgewiesen werden konnten.