

Christoph Mader

Dr. med.

**Die Expression des Apoptose Repressor mit Caspasen-Rekrutierungsdomäne (ARC)-Proteins und seiner potenziellen Interaktionspartner in Lebermetastasen kolorektaler Karzinome - Eine immunhistochemische Analyse mittels Tissue Microarray Technologie**

Fach/Einrichtung: Pathologie

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Peter Schirmacher

Jährlich erkranken allein deutschlandweit über 60.000 Menschen an einem kolorektalen Karzinom. Eine davon ausgehende Fernmetastasierung in die Leber ist häufig und die führende Todesursache für Erkrankte. Trotz sich stetig verbessernder OP-Verfahren, eignet sich ein großer Anteil der Betroffenen nicht für eine chirurgische Intervention oder es treten gehäuft Rezidive nach erfolgter Resektion der kolorektalen Lebermetastasen auf. Die Chemotherapie stellt weiterhin eine wichtige Säule der Therapie dar, die allerdings mit stark variierenden Ansprechraten verbunden ist. Chemoresistenz, Progression und Metastasierung des kolorektalen Karzinoms können unter anderem auf Defekte in der Apoptose-Regulation zurückgeführt werden. Daher könnte eine genauere Analyse pro- und antiapoptotischer Proteine dazu beitragen, das Verständnis oben genannter Prozesse zu verbessern.

Das Ziel dieser Arbeit war demnach die genauere Untersuchung des sogenannten ARC-Proteins, einem multifunktionalen Inhibitor der intrinsischen und extrinsischen Apoptose. Dessen funktionelle Rolle in Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms ist bisher weitestgehend unbekannt und wenig erforscht. Zur näheren Betrachtung des Proteins wurde ein Kollektiv bestehend aus 203 Lebermetastasen kolorektaler Adenokarzinome aus dem Archiv des Pathologischen Instituts des Universitätsklinikums Heidelberg erstellt. Aus diesem Kollektiv heraus erfolgte die Generierung eines Tissue Microarrays und der immunhistochemische Nachweis der ARC-Expression in den kolorektalen Lebermetastasen. Die Proteinexpression von ARC wurde dabei nach zytoplasmatischer und nukleärer Lokalisation differenziert ausgewertet. Des Weiteren erfolgte die Untersuchung von ARC in Zusammenschau mit Tumor- und Patientencharakteristika, sowie mit potenziellen Interaktionspartnern (MLH1, MSH2, MSH6, ERCC1, MGMT, BCL-2, p53, TUBB3).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigten einen statistisch signifikanten positiven Zusammenhang zwischen der zytoplasmatischen ARC-Expression und der Expression von

DNA-Reparaturproteinen (MLH1, MSH2, MSH6, ERCC1, MGMT). Eine erhöhte nukleäre Expression von ARC ging mit einer statistisch signifikanten Erhöhung der Proteinexpression von MLH1 und ERCC1 einher. Die als protumorigen geltende TUBB3-Expression war ebenfalls positiv mit der ARC-Expression verbunden. Eine höhere zytoplasmatische ARC-Expression in Lebermetastasen zeigte sich bei einer rechtsseitigen Lage des Primarius im Vergleich zum linksseitigen kolorektalen Karzinom.

Mittlerweile ist bekannt, dass molekulare und phänotypische Charakteristika je nach Lokalisation des Primarius im Kolon variieren. In diesem Bezug ist die Differenzierung zwischen links- und rechtsseitigen Tumoren sogar klinisch relevant und molekulare Eigenschaften, die mit einer schlechteren Prognose einhergehen, sind vorwiegend rechtsseitig anzutreffen. Inwieweit sich die ARC-Expression auf die Prognose von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen auswirkt, konnte allerdings noch nicht geklärt werden. Der fehlende Zusammenhang zwischen ARC und der BCL-2-Expression könnte auf eine voneinander unabhängige Regulierung beider Proteine in Lebermetastasen kolorektaler Karzinome hinweisen. Dass sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen ARC und p53 auf immunhistochemischer Ebene zeigte, ist sicher maßgeblich auf die komplexe Regulation von p53 zurückzuführen und verdeutlicht die Notwendigkeit weiterführender experimenteller Studien für ein besseres Verständnis funktioneller Zusammenhänge. Signifikante Zusammenhänge zwischen der Proteinexpression von ARC und MLH1, MSH2, MSH6, MGMT sowie TUBB3 dürften darauf beruhen, dass die untersuchten Proteine mit verschiedenen Interakteuren der Apoptosekaskade und DNA-Reparatur interagieren. Eine Verbindung über gemeinsame regulierende Transkriptionsfaktoren ist möglich, da eine Regulierung von ARC, TUBB3 als auch MGMT jeweils über den mit einer erhöhten Krankheitsprogression des kolorektalen Karzinoms assoziierten Transkriptionsfaktor HIF-1a erfolgen kann. Insgesamt bestärken die Ergebnisse dieser Arbeit eine funktionell bislang noch nicht näher spezifizierte Funktion von ARC in der Apoptoseregulation und DNA-Reparatur. Des Weiteren wird der Zusammenhang zwischen einer ARC-Expression und wichtigen Komponenten des DNA-Reparatur-Systems bestätigt.

Zusammenfassend geben die Ergebnisse dieser Arbeit einen Anhaltspunkt dafür, dass eine tiefere Analyse der Interaktion von ARC mit anderen Apoptose-relevanten Proteinen, weitere Zusammenhänge in der komplex regulierten Apoptose und dem DNA-Reparatur-Netzwerk ergeben werden.