



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

**Molekulare Faktoren der Tumorgenese: Die Expression von DOK1,
MTMR7 und TUSC3 in kolorektalen Adenomen**

Autor: Andreas Merkel
Institut / Klinik: II. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. M. Ebert

Einleitung: Eine der sozioökonomisch bedeutsamsten Tumorerkrankungen ist das kolorektale Karzinom, dessen Vorläuferläsion meist das kolorektale Adenom darstellt. Während bisher v.a. klinische Risikofaktoren für die Entstehung und Prognose kolorektaler Adenome und Karzinome bekannt sind, sind molekulare prädiktive Faktoren besonders in benignen Läsionen bisher weitgehend unbekannt. In dieser Studie wurden die drei molekularen Marker DOK1, MTMR7 und TUSC3 in kolorektalen Polypen untersucht. Diese Proteine beeinflussen zelluläre Signalkaskaden, die Zellproliferation und -überleben bedingen und haben somit Einfluss auf die Tumorentwicklung.

Methoden: Für die Untersuchungen wurden die Expressionsniveaus der einzelnen Proteine in einem Set von 93 kolorektalen Polypen durch immunhistochemische Methoden und mikroskopische Auswertung analysiert und mit klinischen Angaben zu Patienten, Polypen und Prognose auf Assoziationen untersucht.

Ergebnisse: Für alle drei Marker konnten tumorsuppressive Eigenschaften in kolorektalen Polypen identifiziert werden. DOK1 und TUSC3 waren im dysplastischen Gewebe der Polypen signifikant weniger stark exprimiert als im umgebenden nicht-dysplastischen Epithel. DOK1 war außerdem signifikant weniger stark in serratierten Läsionen im Vergleich zu tubulären Adenomen exprimiert. MTMR7 war in Fällen, bei denen sich im Verlauf ein lokales Rezidiv entwickelte, signifikant weniger stark exprimiert als in Fällen ohne Rezidiv. DOK1 und TUSC3 waren in einigen Subanalysen signifikant stärker in Fällen mit lokalem Rezidiv exprimiert als in Fällen ohne Rezidiv. Multivariate Regressionsanalysen zeigten zum Teil Interaktionen zwischen dem Expressionsniveau der untersuchten Proteine.

Diskussion: Die Ergebnisse zeigen Einflüsse aller drei Proteine auf die Entstehung und den Verlauf kolorektaler Adenome. Da in früheren Untersuchungen bereits für alle Proteine ein Einfluss auf die Prognose von kolorektalen Karzinomen gezeigt werden konnte, scheint besonders für DOK1 und TUSC3 ein früher Verlust bereits in benignen Läsionen des Kolons häufig. Ein Verlust von MTMR7 scheint hingegen ein eher späteres Ereignis in der Karzinogenese zu sein. Insgesamt imponieren DOK1 und MTMR7 als Proteine mit tumorsuppressiver Wirkung, während für TUSC3 auch onkogene Einflüsse identifiziert werden konnten, was mit der ambivalenten Studienlage zu diesem Marker übereinstimmt. Alle drei Marker besitzen prognostische Aussagekraft, die sie als potenziell diagnostisch und therapeutisch nutzbare Faktoren interessant machen könnte.

Schlussfolgerungen: DOK1, MTMR7 und TUSC3 scheinen die Entwicklung und den Verlauf von kolorektalen Adenomen deutlich zu beeinflussen. Um die Marker und deren Wirkung in der kolorektalen Tumorgenese genauer klassifizieren zu können, sollten weitere Studien zur Funktion und zum klinischen Einfluss der Faktoren durchgeführt werden. So können wichtige Erkenntnisse zu molekularen Karzinogenesewegen getroffen werden, die die Diagnostik und Therapie kolorektaler Läsionen beeinflussen und die Prognose von Patienten verbessern könnten.