

Christoph Roser  
Dr. med. dent.

## **Expressionsanalyse des Apoptose Repressor mit Caspasen-Rekrutierungsdomäne-Proteins in kolorektalen Familiären adenomatösen Polyposis coli-Adenomen in Bezug auf etablierte Biomarker**

Fach/Einrichtung: Pathologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Peter Schirmacher

Die molekularen Zusammenhänge in der Entwicklung von Familiären Adenomatösen Polyposis coli-Adenomen sind noch nicht vollständig verstanden. Eine dysregulierte Apoptose hat in der Entstehung jedoch eine wichtige Rolle. Eines der an der Apoptoseregulation beteiligten Proteine ist Apoptose Repressor mit Caspasen-Rekrutierungsdomäne (ARC). Indem es sowohl die intrinsische als auch die extrinsische Apoptose inhibiert, grenzt es sich von den meisten anderen Apoptoseregulatoren ab, die nur einen der beiden Apoptosewege regulieren können.

In der vorliegenden Studie wurde die Expression von nukleärem und zytoplasmatischem ARC in 217 Adenomen von 80 Familiären Adenomatösen Polyposis coli-Patienten untersucht und mit der Expression von p53, B-cell lymphoma-2, Cyclooxygenase-2 und der Mismatch-Repair Proteine MutL homolog 1, MutS homolog 2 und MutS homolog 6 verglichen.

ARC war sowohl nukleär als auch zytoplasmatisch in den untersuchten Familiäre Adenomatöse Polyposis coli-Adenomen überexprimiert. Im Vergleich zu nicht-tumoröser Colonmukosa zeigte sich in 46,9% (n=104/212) der Adenome eine mäßig stärkere zytoplasmatische und in 36,5% (n=69/212) eine deutlich stärkere zytoplasmatische ARC-Färbung. Bei 18,4% (n=39/212) der untersuchten Familiäre Adenomatöse Polyposis coli-Adenomen war die zytoplasmatische ARC-Färbung im Vergleich zu nicht-tumoröser Schleimhaut gleich stark.

Bei 30,7% (n=65/212) der untersuchten Familiären Adenomatösen Polyposis coli-Adenome zeigte sich eine nukleäre Expression von ARC in über 75% der Kerne. Bei 62,8% (n=133/212) konnte eine nukleäre Expression in 10-75% der Kerne nachgewiesen werden. In 6,6%

(n=14/212) aller untersuchten Adenome wurde eine Expression in weniger als 10% der Kerne festgestellt. Die Expression von nukleärem und zytoplasmatischen ARC korrelierte hierbei hoch signifikant ( $p=0,000$ ), was auf eine ko-regulierte Expression hindeutet. Weiter zeigten sich Korrelationen zwischen nukleärem ARC und einer Überexpression von B-cell lymphoma 2, Cyclooxygenase-2 und p53; die Expression von zytoplasmatischen ARC korrelierte mit einer Überexpression von B-cell lymphoma 2. Eine sporadische Mismatch Repair Protein-Defizienz konnte nur in sehr wenigen Fällen nachgewiesen werden und wies demzufolge keine Korrelation mit nukleären oder zytoplasmatischen ARC auf.

Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass sowohl zytoplasmatisches als auch nukleäres ARC eine übergeordnete Rolle in der Entstehung von Familiären Adenomatösen Polyposis coli-Adenomen haben könnte. Besonders nukleärem ARC könnte durch die Korrelation zu einer Überexpression von p53, B-cell lymphoma 2 und Cyclooxygenase-2 mehr Bedeutung in der Entstehung von Familiären adenomatösen Polyposis coli-Adenomen zukommen als bisher angenommen.