

## Abstract

Mit dieser Arbeit wird zum ersten Mal gezeigt, dass bei der kolorektalen Karzinogenese eine persistierende molekulargenetische Veränderung auftritt, die häufiger als die APC-Genmutation zu beobachten ist. Jene wurde bislang im allgemein anerkannten „Multi-Step-Modell“, das 1990 von FEARON & VOGELSTEIN aufgestellt wurde, als einleitendes Schlüsselereignis angesehen.

Für CEACAM1, einem Zelladhäsionsmolekül aus der CEACAM-Familie, deren Mitglieder in der Glykokalixschicht der Kolonmukosa exprimiert werden, ist eine verminderte oder verlorengegangene Expression in kolorektalen Karzinomen, in sporadischen Adenomen, sowie in hyperplastischen Polypen gezeigt worden. 20 Biopsien sporadischer Adenome, die alle eine CEACAM1-Downregulation aufweisen, sind zwecks einer Zuordnung der CEACAM1-Expression in das „Multi-Step-Modell“ auf eine APC-Genmutation hin untersucht worden, um diese zeitlich miteinander zu korrelieren. Da über 98 % dieser Mutationen in Stopcodons bzw. verkürzten Proteinen resultieren, erfolgte die Analytik mittels des Protein Truncation Tests (PTT).

Dazu wird das 8,5 kb große APC-Gen in 5 sich überlappende Segmente unterteilt, von denen Segment 1 die Exons 1-14 umfaßt. Die Segmente 2, 3, 4 und 5 umfassen das 6,5 kb große Exon 15. Dafür wird nukleäre DNA benutzt.

14 der 20 CEACAM1-downregulierten Proben zeigen eine APC-Genmutation (70 %), wodurch eine Korrelation des zeitlichen Auftretens dieser molekulargenetischen Veränderungen nicht möglich ist. Für die übrigen 6 Proben konnte jedoch keine APC-Genmutation identifiziert werden.

Die höhere Frequenz der CEACAM1-Downregulation belegt, dass es sich hierbei nicht um ein Epiphänomen, sondern um ein unabhängiges Ereignis handelt.

Diese Tatsache läßt die Schlußfolgerung zu, dass die verminderte Expression von CEACAM1 die bisher früheste persistierende molekulargenetische Veränderung in der kolorektalen Tumorigenese darstellen könnte.