

I. Einleitung

1 Mechanismus der Tumorentstehung

Untersuchungen der altersabhängigen Inzidenz von Neoplasien haben gezeigt, dass die Inzidenz von Neoplasien proportional zur dritten bis siebten Potenz der verstrichenen Zeit ist ^{1 2 3}. Dies legt nahe, dass mehrere, voneinander unabhängige Schritte zur Tumorentwicklung notwendig sind.

Die gegenwärtigen Theorien zur Tumorentstehung gehen von der Akkumulation genetischer Läsionen in einer Zelle, bzw. einem Zellklon aus ^{4 5 6}.

Diese genetischen Läsionen können in Keimbahn- oder somatischen Zellen sowohl die Aktivierung von Proto-Onkogenen durch Punktmutation, *rearrangement* oder Amplifikation auslösen ^{7 8}, als auch Tumorsuppressorgene durch Punktmutation, Deletion oder beides inaktivieren ^{9 10 11}.

Am Beispiel des kolorektalen Karzinoms haben die Untersuchungen von Fearon und Vogelstein gezeigt, dass die morphologisch sichtbare Progression des Tumors von normalem über hyperproliferatives Epithel, benignes, dysplastisches Adenom zu einem malignen Tumor (auch als Adenom-Karzinom-Sequenz bezeichnet ^{12 13}) mit der Akkumulation von genetischen Läsionen sowohl in Tumorsuppressorgenen als auch in Oncogenen einhergeht ⁶.

Mutationen des APC-Tumorsuppressorgens (Chromosom 5q) werden schon in kleinen Adenomen (0,5 cm Durchmesser) gefunden. Sie sind in Adenomen mit 63% etwa gleich häufig wie in Karzinomen (60%) ^{14 15}. Auch Allelverluste in der APC-Region von Chromosom 5q wurden in kleinen Adenomen gefunden, in 30% der Adenome und 36% von kolorektalen Karzinomen ¹⁶. Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis haben bereits ererbte Mutationen im APC-Gen ^{17 18}.

Ebenfalls ein frühes Ereignis in der kolorektalen Tumorgenese ist die DNA-Hypomethylierung. DNA-Hypomethylierung ist assoziiert mit erhöhter Genexpression ^{19 20}, sie kann aber auch möglicherweise durch Inhibierung der Chromosomenkondensation mitotische Non-separation zweier homologer Chromosome und damit genetische Instabilität zur Folge haben ^{21 22}.

Ras-Genmutationen werden häufiger erst in großen Adenomen gefunden: in 50% von Adenomen größer als 1cm und ebenso häufig in kolorektalen Karzinomen ^{23 24}, jedoch nur in weniger als 10% von Adenomen kleiner als 1cm ¹⁶.

Das Genprodukt der ras-Onkogenfamilie, die GTPase p21ras, spielt eine Rolle in der Übermittlung von Signalen von Wachstumsfaktorrezeptoren an zelluläre Effektoren. Ein mutiertes p21ras ist konstitutiv aktiviert und führt somit zu einem prolongierten Wachstumsstimulus ²⁵.

Mutationen und Allelverlust der Tumorsuppressorgene DCC (*deleted in colorectal carcinoma*) auf Chromosom 18q22 und p53 auf Chromosom 17p werden mit der Progression von einem benignen zu einem malignen Tumor assoziiert.

Einen Genverlust des DCC-Gens durch Verlust der Heterozygotie (*loss of heterozygosity*, LOH) auf Chromosom 18q ⁶, gibt es selten in kleinen Adenomen, in 50% von dysplastischen Adenomen, in 70% von kolorektalen Karzinomen ¹⁶ und in 100% von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome ²⁶.

Das DCC-Genprodukt hat strukturelle Ähnlichkeit mit der Familie der neuronalen Zelladhäsionsmoleküle (N-CAMs) ^{6 27}. Zelladhäsionsmoleküle können bei Zell-Zellkontakten eine Wachstumsinhibition vermitteln und die zelluläre Differenzierung beeinflussen.

Aus der Häufigkeit des Auftretens dieser Läsionen in Tumoren verschiedener Stadien wurde die Zeitabfolge dieser Läsionen während der Adenom-Karzinom-Sequenz abgeleitet.

1.1 Tumorsuppressorgen p53

30-55% der weltweiten Krebsfälle weisen Mutationen des p53 Tumorsuppressorgens auf ²⁸. p53 ist damit das am häufigsten mutierte Gen in malignen Tumoren des Menschen.

Das p53-Gen ist auf dem kurzen Arm von Chromosom 17 lokalisiert. Deletionen in diesem Bereich sind die häufigsten genetischen Alterationen von kolorektalen Karzinomen ²⁹. Der Verlust eines p53 Allels ist häufig begleitet von einer Mutation des verbleibenden Allels ^{30 31}.

p53-Keimbahnmutationen sind bei etwa 50% der Patienten mit dem Li-Fraumeni-Syndrom gefunden worden ³². Bei den Betroffenen entwickeln sich verschiedene maligne Neoplasien schon im frühen Lebensalter, am häufigsten Brust- Knochen-, Gehirn- und Weichteilmalignome ³³.

p53-Nullmäuse, d.h. Mäuse in denen das p53 Gen ausgeschaltet wurde, haben ein erhöhtes Risiko, in jungem Alter Krebs zu entwickeln ³⁴.

Diese Beobachtungen haben zu der Annahme geführt, dass die Expression von Wildtyp-p53 die Zelle vor der malignen Entartung schützt.

Normalerweise hat das p53-Protein eine kurze Halbwertszeit (20 min) und eine niedrige Konzentration in der Zelle.

Durch DNA-Doppelstrangbruch, Hypoxie oder Ribonucleosid-Triphosphatmangel wird ein Anstieg des zellulären p53-Spiegels ausgelöst und p53 als Transkriptionsfaktor aktiviert^{35 36 37}.

Dieses aktivierte Wildtyp-p53-Protein bindet mit seinem zentralen Bereich sequenzspezifisch an DNA und induziert als Transkriptionsfaktor die Expression von Proteinen, die den Zellzyklusarrest in der G1-Phase und, seltener, in der G2-Phase vermitteln^{35 38}. Alternativ kann p53 Wildtyp Gene für Proteine aktivieren, die Apoptose, den programmierten Zelltod, auslösen können.

Das Auslösen von Apoptose der Zelle erfolgt durch Transkriptionsaktivierung der Gene für Fas/APO-1, Cathepsin D Protease, PAG 608 Zinkfingerprotein und Bax. Bax bindet an bcl-2 und antagonisiert die Inhibition der Apoptose durch bcl-2^{39 40 41}.

Zellen mit mutiertem p53-Gen verlieren die Fähigkeit, auf DNA-Schädigung mit einem G1-Arrest bzw. mit Apoptose zu reagieren^{38 42}.

Dadurch werden Mutationen, die zur malignen Transformation führen können weder repariert (während eines G1-S Arrests), noch eliminiert (durch Apoptose), und das Risiko für die Entstehung eines malignen Tumors ist erhöht.

Erhöhte p53-Proteinspiegel in der Zelle sind immunhistochemisch detektierbar^{43 44}.

Diese erhöhten p53-Proteinkonzentrationen sind Folge einer der oben erwähnten Auslöser der p53-Transkriptionsaktivierung durch zellschädigende Einflüsse. Andererseits sind erhöhte p53 Proteinspiegel häufig mit p53-Genmutationen assoziiert. Die Konkordanz zwischen erhöhten p53-Proteinkonzentrationen und p53-Genmutationen beträgt laut Metaanalysen ca. 70%. Der genaue Zusammenhang zwischen erhöhten p53-Proteinkonzentrationen und p53-Genmutation wird noch kontrovers diskutiert. „*Missense*“-Mutationen des p53-Gens könnten zu einem Genprodukt mit veränderter Konformation und dadurch verlangsamtem Abbau und verlängerter Halbwertszeit führen⁴⁵.

Wildtyp p53 aktiviert in einem autoregulatorischen Kreislauf die Transkriptionsaktivierung des mdm-2-Gens. Das mdm-2 Protein führt zur Inaktivierung und Abbau von p53-Protein. Dieser Kreislauf könnte bei „*missense*“-

Mutationen des p53-Proteins unterbrochen sein mit der Folge einer Akkumulation des p53-Genproduktes ⁴⁶.

2 Muzine

Muzine sind Glykoproteine von hohem Molekulargewicht, die aus einem Proteingerüst und hauptsächlich O-glykosidisch an Serin und Threonin gebundenen Oligosaccharidseitenketten bestehen. Der Anteil der Kohlenhydrate am Trockengewicht der Muzine beträgt bis zu 80%.

In der sezernierten Form liegen Muzine als Polymere vor und bilden den Hauptbestandteil von Mucus, einer viskoelastischen, gelartigen Substanz, die die epithelialen Oberflächen des Respirations-, Gastrointestinal- und Reproduktionstrakts bedeckt. Mögliche Funktion der sezernierten Muzine sind Verbesserung der Gleitfähigkeit, mechanischer Schutz des Epithels, Schutz vor Infektion und Errichtung einer Diffusionsbarriere ⁴⁷. Die membrangebundenen Muzine wie MUC1 haben möglicherweise eine Funktion im Rahmen der Zelladhäsion ⁴⁸. Durch ihre Ausdehnung reichen die membrangebundenen Muzine über die Glykokalix hinaus und können ihre vielfältigen endständigen Zuckermoleküle präsentieren ⁴⁹.

In Tumoren kann es zu einer veränderten Glykosylierung der Muzine kommen: Durch vorzeitigen Abbruch der Synthese der Oligosaccharidseitenketten können sonst verdeckte Kohlenhydratmoleküle endständig werden, z.B. Tn-Antigen ⁵⁰ und T-Antigen. Durch das Anfügen anderer Kohlenhydratmoleküle entstehen neue, tumorspezifische Epitope, z.B. sialyl-Tn ⁵¹. Insgesamt ist in Tumoren eine verminderte Glykosylierung der Muzine nachweisbar ⁵². Dies kann auch zu einer vermehrten Exposition von Regionen des Peptidgerüsts führen und somit neue Peptidepitope zugänglich machen ⁵³. Es kann in Tumoren jedoch auch zu einer vermehrten Glykosylierung von Muzinen kommen: eine neuere Arbeit zeigt, dass das von einer Brustkrebszelllinie sezernierte MUC1-Muzin eine gegenüber dem Brustnormalgewebe höhere Dichte an Kohlenhydratseitenketten aufweist ⁵⁴.

Die Aminosäuresequenz des Proteingerüsts von verschiedenen Muzinen wird durch bisher neun identifizierte Muzingene kodiert ⁵⁵. Den neun Muzinen gemeinsam ist eine strukturell ähnliche zentrale Region im Proteingerüst mit *tandem repeat* Sequenzen die reich an Serin und Threonin und, an diese Aminosäuren O-

glykosidisch gebundenen, Kohlenhydratseitenketten ist. Flankiert wird diese zentrale Region von nicht repetitiven Sequenzen. MUC1 ist ein membrangebundenes Muzin, das von den meisten Epithelien synthetisiert wird ⁵⁶.

Die sezernierten Muzine MUC2-MUC8 werden organspezifisch exprimiert ^{57 58 59 60}.

2.1 MUC2

2.1.1 Charakterisierung und Struktur von MUC2

Das für das intestinale Muzin MUC2 kodierende Gen ist auf Chromosom 11 lokalisiert ⁶¹ und wurde von Gum et al. vollständig sequenziert ^{62 63}.

Das MUC2-Kernprotein besteht aus zwei zentralen repetitiven Regionen die reich an den Aminosäuren Serin und Threonin und über diese O-glykosidisch stark glykosyliert sind ⁶⁴. Diese Regionen machen zusammen mehr als 50% des Proteins aus und sind vermutlich für seine hydrophile Eigenschaft verantwortlich. Die übrigen Regionen des MUC2-Proteins sind cysteinreich und haben Sequenzähnlichkeit mit dem präpro-von-Willebrandt-Faktor. Ähnlich wie bei diesem könnten die cysteinreichen Regionen verantwortlich sein für die Polymerbildung über Disulfidbrücken.

2.1.2 MUC2-Expression in Normalgeweben und gutartigen Neubildungen

MUC2 ist neben MUC3 das vom Kolonepithel hauptsächlich sezernierte Muzin ^{57 65}. Sowohl mRNA-Analysen in Northern Blot und *in situ* Hybridisierung als auch immunhistochemische Untersuchungen belegen eine ausgeprägte MUC2 Expression im Kolon, in geringerer Menge im Dünndarm ^{62 66 67 68}. Sehr niedrige MUC2-Expression findet sich in Gallenblasen- und Bronchialgewebe sowie in der Endocervix des Uterus ^{57 69 70 71 72}.

In normalem Brust- und Pankreasgewebe ist keine MUC2-mRNA detektierbar ^{57 73}. In normalem Ovargewebe lässt sich MUC2 immunhistochemisch nicht nachweisen ⁷⁴.

In Adenomen des Kolon kommt es gegenüber der umgebenden Normalmucosa zu einer Zunahme der MUC2-Expression ⁶⁷.

3 Besondere Merkmale muzinöser Karzinome

Muzinöse Karzinome stellen einen histologischen Subtyp von Karzinomen dar, der sich durch eine starke Schleimproduktion durch die Tumorzellen auszeichnet. Diese Schleimproduktion zeigt sich sowohl makroskopisch an der gallertigen Schnittfläche des Tumors, als auch mikroskopisch in Form von „Schleimseen“, die von dem extrazellulären Muzin gebildet werden. Der Anteil der muzinösen Karzinomen an den Brustkarzinomen beträgt 2-5% ^{75 76}, an malignen epithelialen Neoplasien des Ovars 7-20% ^{77 78 79}, an Pankreaskarzinomen 1% ⁸⁰ und an Kolonkarzinomen 10-20% ^{81 82 83}.

3.1 Genetische Besonderheiten

Die Häufigkeit verschiedener genetischer Läsionen die mit der Entstehung von Neoplasien in Zusammenhang gebracht werden (Kap. 1 Mechanismus der Tumorentstehung), ist unterschiedlich in muzinösen und nichtmuzinösen Karzinomen. Die folgende Tabelle zeigt, dass Ki-ras Mutationen häufiger in muzinösen Karzinomen sind als in nichtmuzinösen, während DCC-Allelverlust und p53-Mutationen häufiger in nichtmuzinösen Karzinomen nachgewiesen wurden als in muzinösen.

		nichtmuzinös (%)	muzinös (%)
ki-ras Mutationen	Kolon ⁸⁴	33	65
	Ovar ^{85 86}	6	46
DCC -Allelverlust	Kolon ²⁷	86	14
p 53 Mutationen	Mamma ⁸⁷	37	0
	Ovar ⁸⁸	56	17
	Pankreas ^{89 90}	31	0
	Kolon ⁹¹	70	27

Tab. 1 : Häufigkeit der Mutationen von ki-ras, DCC, p53 in muzinösen und nichtmuzinösen Karzinomen von Mamma, Kolon, Ovar und Pankreas.

Das HNPCC-Syndrom (Hereditäres, nichtpolypöses Kolonkarzinom-Syndrom, Syn. Lynch-Syndrom) ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung mit Auftreten von bevorzugt rechtsseitigen Kolonkarzinomen um das 45. Lebensjahr.

Tumore, die im Rahmen des HNPCC-Syndroms entstehen, weisen charakteristischerweise Mikrosatelliten-Instabilitäten auf. Diese Abweichungen in der Länge der Mikrosatelliten-DNA des Tumorgewebes gegenüber dem umgebenden Normalgewebe werden auf DNA-Replikationsfehler (*replication errors*, RER) zurückgeführt. Im Rahmen des HNPCC-Syndroms sind die RER's mit Keimbahnmutationen in *mismatch-repair*-Genen assoziiert ⁹².

Der Anteil der muzinösen Karzinome an Tumoren im Rahmen des HNPCC-Syndroms ist höher als der an sporadischen kolorektalen Karzinomen ^{93 94 95}.

Ebenso ist der Anteil der muzinösen Tumore an sporadischen RER positiven kolorektalen Karzinomen signifikant höher als bei sporadischen Kolonkarzinomen ohne Mikrosatelliten Instabilität ^{96 97}.

3.2 Phänotypische Besonderheiten

Während muzinöse Karzinome des Kolon im Vergleich zum normalen Kolonepithel eine Zunahme der MUC2-Expression aufweisen^{57 67 98}, ist die Entwicklung eines nichtmuzinösen Kolonkarzinoms durch eine Abnahme oder völligen Verlust der MUC2-Expression gegenüber der normalen Kolonmucosa gekennzeichnet^{68 99}.

In Metastasen von kolorektalen Karzinomen ist die Expression von MUC2 gegenüber den Primärtumoren noch weiter vermindert¹⁰⁰.

Muzinöse Karzinome von Brust^{75 76 101 102 103}, Ovar⁷⁹ und Pankreas haben eine bessere Prognose als nichtmuzinöse Tumore der entsprechenden Organe¹⁰⁴.

Zudem zeigen die muzinösen Kolonkarzinome eine von den nichtmuzinösen Kolonkarzinomen abweichende Verteilung im Kolon. Die muzinösen Kolonkarzinome weisen eine annähernd gleiche Verteilung im linken und rechten Kolon auf, während die Mehrheit der nichtmuzinösen Kolonkarzinome im linken Kolon lokalisiert^{81 82 105}. Ferner liegt der Häufigkeitsgipfel der nichtmuzinösen Karzinome bei 60-69 Jahren, der der muzinösen Karzinome bei 70-79 sowie unter 20 Jahren.

Ein weiterer Unterschied zwischen muzinösen und nichtmuzinösen Kolonkarzinomen ist das Muster der HLA-Expression: Epithelzellen der normalen Kolonmucosa exprimieren HLA I, jedoch nicht HLA II^{106 107}. Kolonkarzinomzellen zeigen häufig eine Reduktion oder einen Verlust der HLA I-Expression. Dieser Verlust der HLA I-Expression ist häufiger bei muzinösen Kolonkarzinomen^{106 108}. In Adenomen des Kolon findet häufig eine *de novo*-Expression von HLA II statt. Bei der Progression zum Karzinom verlieren 68% der nichtmuzinösen Kolonkarzinome die HLA II-Expression wieder, jedoch nur 37% der muzinösen Kolonkarzinome¹⁰⁷.

Diese zahlreichen phänotypischen und genotypischen Unterschiede zwischen muzinösen und nichtmuzinösen Karzinomen könnten Folge einer unterschiedlichen Karzinogenese dieser beiden histologischen Untergruppen sein. Für nichtmuzinöse Kolonkarzinome wurde die Häufung im distalen Kolon mit einer begünstigenden Wirkung der Toxine in den faeces für die Tumorentstehung und -promotion in Verbindung gebracht, da die Exposition der Darmepithelzellen gegenüber den Toxinen im distalen Kolon und Rektum länger ist als in den proximalen Darmabschnitten. Muzinöse Karzinome wären demnach in ihrer Entstehung davon unabhängig.

4 Immunantwort auf Tumor assoziierte Antigene

Das menschliche Immunsystem reagiert in der Regel nicht auf körpereigene Epitope, d.h. es besteht Toleranz gegenüber eigenen Antigenen.

Gegenüber Tumorzellen kann diese Toleranz manchmal überwunden werden. Das Immunsystem kann in diesem Fall Tumorzellen erkennen und eliminieren. Meistens ist jedoch diese Immunantwort jedoch nicht ausreichend, um einen malignen Tumor zu beseitigen. Möglicherweise beruht dies auf einer immunsupprimierenden Wirkung des Tumors ^{109 110 111}. Die Stimulierung einer effektiven Immunantwort gegen Malignome könnte eine Therapie von bisher nicht heilbaren Tumoren ermöglichen. Grundlage dafür ist die Identifikation von tumorassoziierten Antigenen (TAA). Die bisher bekannten TAA lassen sich in vier Gruppen einteilen:

- a) Mutierte Proteine , z.B. p53.
- b) In Tumoren überexprimierte Proteine, z.B. p53, HER-2/neu.
- c) Die Differenzierungsantigene gp75, gp100, Tyrosinase, Melan-A/MART-1, die sowohl von normalen als auch von neoplastischen Melanozyten exprimiert werden ¹¹².
- d) Die tumorspezifischen Antigene, Produkte der MAGE-, GAGE-, BAGE- und DAM-Genfamilien, die außer in Hoden und Plazenta nicht im Normalgewebe sondern nur von neoplastischen Zellen exprimiert werden.

Bei den bisher identifizierten TAA erfolgt die Immunreaktion gegen ein mutiertes, ein überexprimiertes, oder gegen ein de novo überexprimiertes Antigen. Daraus wurde für die vorliegende Arbeit die Hypothese abgeleitet, dass auch das MUC2-Muzin, das in muzinösen Kolonkarzinomen überexprimiert wird, bei Patienten mit muzinösen Karzinomen zu einer humoralen und zellulären Immunantwort führen könnte. Der Untersuchung einer humoralen Immunantwort auf MUC2 widmet sich der zweite Teil dieser Arbeit.

Während zytotoxische T-Lymphozyten (CTL) direkt Tumorzellen zerstören können, liegt die klinische Bedeutung von zirkulierenden Antikörpern gegen TAA darin, dass der Antikörpernachweis aus dem Patientenserum eine gering invasive und frühzeitige Tumordiagnose ermöglichen könnte.

4.1 Zelluläre Immunantwort

Die von cytotoxischen T-Lymphozyten (CTL) erkannten Antigene sind Peptide, die durch die intrazelluläre Degradation von Proteinen entstehen und im Komplex mit einem MHC-I Molekül an der Zelloberfläche präsentiert werden.

Ein von spezifischen CTL erkanntes Antigen ist MUC1, ein membrangebundenes Muzin, das in Karzinomen verschiedener Organe dem Normalgewebe gegenüber verstärkt exprimiert wird und in veränderter Glykosylierungsform vorliegt^{57 113} (siehe auch Kap. 2 Muzine).

MUC1-erkennende CTL wurden aus tumordrainierenden Lymphknoten von Patienten mit Brust-, Ovar- und Pankreaskarzinomen isoliert^{114 115 116}. In vitro ließen sich spezifische CTL induzieren, auch mit aus der Peptidsequenz von MUC2 abgeleiteten Epitopen¹¹⁷. Während die MUC1-spezifischen T-Zellen auch Brustkarzinomzellen lysierten, waren jedoch die gegen MUC2-Peptide gerichteten CTL nicht tumorspezifisch (Böhm, persönliche Mitteilung).

4.2 Humorale Immunantwort

Gegen eine Reihe von TAA wurden bisher spezifische humorale Antikörper nachgewiesen. Während in Seren von gesunden Blutspendern in weniger als 0,5% p53-Antikörper nachweisbar waren¹¹⁸, wurden bei Patienten mit malignen Neoplasien von Brust, Ovar, Pankreas, Kolon, Hoden, Harnblase, Lunge, Schilddrüse, Prostata und mit Leukämie zirkulierende Antikörper gegen p53-Protein detektiert^{118 119 120}. In der Mehrzahl der Untersuchungen schien die Bildung von Antikörpern gegen p53 an das Vorhandensein einer *p53-missense* Mutation gebunden zu sein mit daraus folgender p53-Überexpression^{121 122 123 124}. Die Beobachtung, dass die p53-Antikörper vor allem gegen Epitope gerichtet sind, die außerhalb der am häufigsten mutierten Regionen liegen^{125 126}, legt jedoch nahe, dass die Antikörperbildung insbesondere durch die Akkumulation von p53-Protein und nicht nur durch die Mutation ausgelöst werden kann.

Diese Interpretation wird durch die Tatsache unterstützt, dass sich auch Antikörper gegen Wildtyp-p53-Protein nachweisen ließen¹²⁷.

Ein weiteres in Tumoren überexprimiertes TAA ist das vom HER-2/neu Protooncogen kodierte Protein. Das HER-2/neu Gen ist in Brustkarzinomen häufig amplifiziert und

überexprimiert, es kodiert ein rezeptorähnliches transmembranäres Protein das Homologie zum epidermalen Wachstumsfaktor (*epidermal growth factor*, EGF) aufweist ¹²⁸. In Seren von Patienten mit Brustkarzinomen wurden humorale Antikörper gegen HER-2/neu detektiert ¹²⁹.

Auch gegen c-myc, ein in Kolonkarzinomen häufig überexprimierter Transkriptionsfaktor ¹³⁰, wurden Antikörper in Patientenseren nachgewiesen ¹³¹.

MUC1 ist ein membrangebundenes Muzin, das wie MUC2 in Karzinomen dem Normalgewebe gegenüber verstärkt exprimiert wird und in veränderter Glykosylierung vorliegt ^{57 113} (siehe auch Kap. 2 Muzine).

Gegen MUC1, das, wie oben erwähnt, in Karzinomen verschiedener Organe überexprimiert wird, ließen sich in Seren von Patienten mit Brust-, Pankreas- und Kolonkarzinomen Antikörper detektieren ^{132 133}.

Da MUC1 als Glykoprotein eine ähnliche Molekülstruktur hat wie MUC2, macht dies zusätzlich die Untersuchung von Patientenseren auf MUC2-Antikörper vielversprechend.

II. Fragestellung

Die Beobachtung, dass sich muzinöse Karzinome des Kolon in den phänotypischen und genetischen Merkmalen von nichtmuzinösen Karzinomen unterscheiden, führte zu der Hypothese, dass ihrer Entstehung ein anderer Mechanismus zugrunde liegt. Wenn muzinöse Karzinome anderer Organe die genotypischen Besonderheiten der muzinösen Kolonkarzinome teilen würden, würde dies diese Hypothese unterstützen. Diese Überlegung führte zu folgenden zwei Fragestellungen:

1. Zeigen muzinöse Karzinome von Brust, Ovar und Pankreas eine seltenere p53 Überexpression als die nichtmuzinösen Karzinome dieser Organe? Das Ziel war hier, die Ergebnisse der Untersuchungen anderer Autoren der p53-Überexpression in muzinösen Karzinomen, die alle mit kleinen Fallzahlen und an jeweils nur einem Organ durchgeführt worden waren, an einer größeren Anzahl Gewebeproben und im direkten Vergleich verschiedener Organe in einer Untersuchung systematisch zu überprüfen.

2. Zeigen muzinöse Karzinome von Brust, Ovar und Pankreas eine starke MUC2-Expression und unterscheiden sie sich darin signifikant von den nichtmuzinösen Karzinomen dieser Organe?

Der während der Arbeit erhobene Befund, dass muzinöse Karzinome verschiedener Organe nur selten p53 überexprimieren, führte zu der Frage ob bei diesen Tumoren das überexprimierte Mucin MUC2 die Detektion von p53 beeinträchtigt. Dies führte zu der dritten Fragestellung:

3. Gibt es eine Korrelation zwischen der starken MUC2-Expression und schwachen p53-Expression?

Da MUC2 in muzinösen Kolonkarzinomen stark exprimiert wird, d.h. zu den autologen, überexprimierten Antigenen gehört, stellte sich die vierte Frage:

4. Kann man in Seren von Patienten mit muzinösen Karzinomen eine humorale Immunantwort gegen MUC2 detektieren?