

1. Einleitung

Krebs ist im Wesen eine genetische Krankheit, deren Entstehung auf der Akkumulation mehrerer, in der Regel somatischer Mutationen beruht (VOGELSTEIN und KINZLER, 1993), wobei jede dieser Mutationen der Zelle einen selektiven Vorteil verschafft, was zu einer anormalen Proliferation und letztendlich zur Bildung eines Tumors führt (BODMER, 1994). Die Isolierung und Lokalisierung von Genen, die an der Krebsentstehung und -entwicklung beteiligt sind, stellt ein Hauptaufgabengebiet der modernen molekularen Tumorforschung dar. Zu diesen sogenannten Krebsgenen gehören mindestens 3 Kategorien: die Onkogene, die Tumorsuppressorgene und die Reparatur-Mutator-Gene (LEVINE, 1995). Die Charakterisierung krebsdisponierender Gene bietet neben dem rein wissenschaftlichen Wert die Möglichkeit der frühzeitigen Identifizierung von Individuen mit erhöhtem Krankheitsrisiko und stellt darüber hinaus eine Grundvoraussetzung dar, die Komplexität der Kanzerogenese zu erfassen.

Das bei *Drosophila melanogaster* identifizierte Tumorsuppressorgen OHO 31 (*overgrown hematopoietic organs-31*) kodiert ein Protein, das große strukturelle und funktionelle Ähnlichkeit mit einer Proteinfamilie (Importin α -Proteinfamilie) besitzt, deren Mitglieder als Rezeptoren beim intrazellulären Proteintransport fungieren (TÖRÖK et al., 1995). Das humane Homolog Importin α 2, auch als SRP1 α [*suppressor of RNA polymerase I mutation (saccharomyces) homolog alpha*] (WEIS et al., 1995) oder RCH1 [*RAG (recombination activating gene) cohort 1*] (CUOMO et al., 1994) bezeichnet, besitzt mit dem Protein von OHO 31 eine Übereinstimmung in der Aminosäuresequenz von 49.5 %. Es wird von einem Gen namens **Karyopherin Alpha 2** (KPNA2) kodiert (*GenBank*-Zugangsnummer: U28386).

Ziel dieser Arbeit ist es, mit verschiedenen Methoden der physikalischen Kartierung die genaue Lokalisation des KPNA2-Gens, insbesondere die Lagebeziehungen zu angrenzenden Mikrosatellitenmarkern, zu identifizieren. Des Weiteren sollen die genomische Struktur und die Sequenz der Exon-Intron-Übergänge des KPNA2-Gens analysiert werden, um mit Hilfe intronischer, exonüberspannender Primer eine gezielte Mutationstestung zu ermöglichen. An mikrodisezierten kolorektalen und Mamma-karzinomen sollen unter Verwendung von Mikrosatellitenmarkern aus dieser und anderen, in Tumoren häufig deletierten, Regionen genetische Veränderungen untersucht werden.