

## Summary

The development of the mucinous phenotype of colorectal carcinoma is associated with the overexpression of the main intestinal mucin MUC2 while in the nonmucinous carcinomas this gene is suppressed. This difference between the two phenotypes as well as other differences, such as frequency of p53 and Ki-ras mutations suggested that development of mucinous and nonmucinous tumours occurs along two distinct genetic pathways. To clarify the details of these pathways, the mechanism of MUC2 gene expression regulation was investigated. In the present work it is shown, that DNA methylation plays an essential role in the regulation of MUC2 promoter activity. The detailed analysis of this mechanism showed, that *MUC2* expression *in vitro* is determined by overall *MUC2* promoter methylation and particularly by the status of a CpG site following the TATA box. Normal human goblet cells and mucinous colorectal carcinomas, which both strongly express *MUC2*, exhibit average methylation of about 50% at every CpG site of the *MUC2* promoter. By contrast, in normal columnar cells, which do not express *MUC2*, and in nonmucinous carcinomas methylation of the *MUC2* promoter was nearly 100%.

These results show that the methylation patterns of *MUC2* promoter in mucinous and nonmucinous carcinomas correspond to that of normal goblet and columnar cells, respectively. These data are compatible with the hypothesis that the development of mucinous colorectal carcinoma is not caused by a faulty regulation of the *MUC2* gene but is a result of normal goblet cell differentiation process on which the carcinogenic lesions are superimposed.

## Zusammenfassung

Die Entwicklung des mucinösen Phänotyps des Colocarcinoms ist hauptsächlich mit der Überexpression des intestinalen Mucin MUC2 verbunden, während in den nichtmucinösen Karzinomen dieses Gen unterdrückt ist. Der Unterschied zwischen diesen zwei Phänotypen als auch weitere Unterschiede, solche wie die Häufigkeit von p53 und Ki-ras Mutationen legen nahe, dass die Entwicklung von mucinösen und nichtmucinösen Karzinomen über verschiedene genetische Wege abläuft. Um Einzelheiten dieser Wege aufzuklären wurde der Regulationsmechanismus der MUC2-Genexpression untersucht. In der vorliegenden Arbeit wird gezeigt, dass die DNA-Methylierung eine wesentliche Rolle bei der Regulation der MUC2-Promotoraktivität spielt. Die Detailanalyse dieses Mechanismus zeigt, dass die MUC2-expression in vitro durch die generelle MUC2-Promotormethylierung und insbesondere eines CpG hinter der TATA-Box bestimmt wird. Normale menschliche Becherzellen und mucinöse Colocarcinome, welche beide MUC2 in hohem Maß exprimieren, zeigen etwa 50% Methylierung des CpG-Areale des MUC2 Promotors. Im Vergleich dazu beträgt die Methylierung des MUC2-Promotors in Zylinderepithelzellen, die MUC2 nicht exprimieren, und in nicht mucinösen Karzinomen annähernd 100%.

Die Resultate zeigen, dass der Methylierungsgrad des MUC2-Promotors in mucinösen und nicht mucinösen Karzinomen dem von normalen Becher- und Zylinderepithelzellen entspricht. Die Ergebnisse stimmen mit der Hypothese überein, dass die Entwicklung von mucinösen Colocarcinomen nicht durch eine Regulationsstörung im MUC2-gen bedingt ist, sondern eine Folge normaler Becherzellendifferenzierung die von der Karzinogenen Veränderung überlagert ist.