

Simone Petrich  
Dr.med.

Sibylle Sachs  
Dr.med.

## **Proteinexpression von Zyklin D1 und den zyklinabhängigen Proteinkinasen p16 und p27 in Mammakarzinombiopsien - Prognostische Relevanz**

Simone Petrich

Geboren am 09.07.70 in Heidelberg

Reifeprüfung am 08.05.90 in Mannheim

Studiengang der Fachrichtung Medizin von WS 90/91 bis WS 97/98

Physikum am 26.03.1993 an der Ruprechts-Karls-Universität Heidelberg

Kinisches Studium in Mannheim (Fakultät für Klinische Medizin MA derUniv. HD)

Praktisches Jahr in Mannheim

Staatsexamen am 28.10.1997 an der Ruprechts-Karls-Universität Heidelberg

Sibylle Sachs

Geboren am 25.12.64 in Geislingen /Steige

Reifeprüfung am 22.05.84 in Geislingen

Studiengang der Fachrichtung Medizin seit SS 90

Physikum am 30.03.1993 an der Ruprechts-Karls-Universität Heidelberg

Kinisches Studium in Mannheim (Fakultät für Klinische Medizin MA derUniv. HD)

Praktisches Jahr in Mosbach

Staatsexamen am 27.11.2001 an der Ruprecht.Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Frauenheilkunde

Doktorvater: PD Dr. I.J.Diel

Bei der Kontrolle des Zellzyklus spielt das Zyklin-Kinasen-System eine wichtige Rolle. Die zyklinabhängigen Kinasen werden hierbei unter anderem durch aktivierende Zykline und durch Kinaseninhibitoren reguliert.

Insbesondere die Deregulation der G1-Phase wird in Bezug auf den Mechanismus der Karzinogenese diskutiert, sodaß eine Untersuchung der in dieser Phase beteiligten Faktoren des Zyklin-Kinasen-Systems bei Karzinomen vielversprechend erscheint.

In 136 Mammakarzinombiopsien und 6 Proben von nicht malignem Mammagewebe wurde die Proteinexpression von Zyklin D1 und der Kinaseninhibitoren p16 und p27 mittels Western-Blotting und Chemilumineszenz bestimmt. DNA und RNA wurden ebenfalls extrahiert und zu weiterer Verwendung aufbewahrt.

Zur Ermittlung einer prognostischen Relevanz der Faktoren wurden diese mit den etablierten Prognoseparametern Tumorgröße, axillärer Lymphknotenstatus, Grading, Hormonrezeptorstatus, S-Phasen-Anteil und Ploidie korreliert (Fisher's Test). Außerdem wurden die Korrelationen zu den Überlebensdaten der Patientinnen berechnet (Kaplan-Meyer-Analyse, Log-rank-Test).

Eine erniedrigte Zyklin D1-Expression (52% der Fälle) korrelierte statistisch signifikant mit einem höheren Grading ( $p=0,005$ ), mit Rezeptoren-Negativität ( $p=0,02$  bzw.  $0,04$ ) und dem Gesamtüberleben ( $p=0,04$ , Log-rank-Test). Der Expressionsverlust von Zyklin D1 erwies sich somit als ein prognostisch ungünstiger Parameter und eine Überexpression als günstig.

P16 war in 34% der untersuchten Tumore erhöht, p27 in in 37%. Zwischen den Expressionen von Zyklin D1 und p27 bestand eine inverse, signifikante Korrelation. Weitere Korrelationen dieser beiden Faktoren wurden nicht gefunden.

Mittels multivariater Cox-Regressionsanalyse konnte eine Unabhängigkeit der Faktoren voneinander nachgewiesen werden.

In der vorliegenden Arbeit konnte aufgezeigt werden, daß Zyklin D1, p16 und p27 in mehr als einem Drittel der Fälle in primären Mammakarzinomen überexprimiert sind.

Zyklin D1 erwies sich als Prognoseparameter beim Mammakarzinom. Entgegen unserer Erwartung zeigte sich jedoch eine Überexpression und nicht ein Expressionsverlust von Zyklin D1 als günstiger Prognoseparameter. Da gut differenzierte Tumore viel Zyklin D1 exprimieren, ist denkbar, daß der Zyklin D1-Verlust einen späten Vorgang bei der Entwicklung des Mammakarzinoms darstellt. Mit der Überexpression von Zyklin D1 in der frühe Phase des Mammakarzinoms ist vielleicht ein Angriffspunkt für genterapeutische Eingriffe oder eine Chemoprävention gegeben.