



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Allelverlust im TP53-Lokus und Überexpression des p53-Proteins
beim malignen Melanom der Haut**

Autor: Alexander Ehnis
Einrichtung: Hautklinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. J. Weiss

Das Tumorsuppressorgen TP 53 kodiert ein nukleäres Phosphorprotein (p53), das Regulationsfunktionen im Zellzyklus übernimmt, die die Proliferation und Differenzierung der Zelle beeinflussen. Bei der Untersuchung einer Reihe von verschiedensten menschlichen Malignomen zeigte sich in vielen Fällen eine veränderte Expression des Genprodukts bzw. eine direkte Veränderung des Gens.

In der vorliegenden Arbeit wurde immunhistochemisch die Expression des p53-Proteins in 73 malignen Melanomen der Haut mit dem monoklonalen anti-p53 Antikörper DO-1 untersucht. Hierbei sollte insbesondere die klinische Relevanz der p53-Immunhistochemie bei diesem Tumor untersucht werden.

Bei 32 (44%) von 73 Melanomen konnte eine Überexpression des p53-Proteins nachgewiesen werden. Unter den immunhistochemisch „positiv“ bewerteten Tumoren waren die Immunreaktionen bei 21 Melanomen ausschließlich im Zytoplasma lokalisiert, bei weiteren 10 ließen sich sowohl im Zytoplasma als auch im Nukleus Immunreaktionen nachweisen, in lediglich einem Fall war die Immunreaktion ausschließlich im Nukleus lokalisiert.

Bei der Korrelation dieser Ergebnisse mit der Tumordicke nach Breslow der Primärtumoren zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Färbeverhalten zwischen dicken (>2mm) und dünnen (<2mm) Tumoren. Ebenfalls ergab ein Vergleich mit dem Metastasierungsverhalten der Tumoren keinen signifikanten Unterschied der p53-Überexpression zwischen rezidivierten und rezidivfreien Melanomen. Die Überexpression des p53-Proteins war somit nicht mit Progression oder Prognose des malignen Melanoms assoziiert. Tumorsuppressorgene werden häufig durch Punktmutationen und den nachfolgenden Verlust des verbleibenden Wildtyp-Allels inaktiviert (Allelverlust = Verlust der Heterozygotie oder „LOH“). In der vorliegenden Arbeit wurden 75 maligne Melanome auf einen Allelverlust untersucht. Dabei wurde erstmals beim malignen Melanom ein hochpolymorpher Dinukleotid-Repeat innerhalb des TP53-Lokus verwendet. Auch diese Untersuchung sollte mit den für Progression und Prognose des malignen Melanoms wichtigen Kriterien, Tumordicke und Metastasierungsverhalten, auf ihre klinische Relevanz überprüft werden.

Bei 6 von 75 malignen Melanomen konnte die DNA mittels der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert werden. Die Analyse der Allellängen zeigte, daß 10 Tumore homozygot und somit für diesen Locus nicht informativ waren. Bei 56 Patienten war der Locus heterozygot, in den Melanomen von 6 (11%) dieser Patienten ließ sich ein Allelverlust nachweisen. Dies betraf signifikant häufiger Tumoren mit einer Breslowdicke >2mm ($p=0.004$) beziehungsweise rezidivierte Melanome ($p=0.007$), jedoch kann der Nachweis eines Allelverlustes aufgrund der geringen Sensitivität nicht als Prognoseparameter herangezogen werden. Die 6 malignen Melanome, bei denen ein LOH nachgewiesen werden konnte, zeigten beim Vergleich mit den Ergebnissen der Immunhistochemie kein spezielles Färbepattern.

Insgesamt lassen die Ergebnisse folgende Schlußfolgerungen zu: Die Überexpression des p53-Proteins ist nicht prognoseassoziiert und stellt wohl ein frühes Ereignis in der Melanompathogenese dar. Ein Allelverlust im TP53-Lokus ist beim malignen Melanom ein eher seltenes Ereignis und tritt erst spät in der Pathogenese auf. Dies könnte darauf hinweisen, daß TP53-Genveränderungen bei der Pathogenese des malignen Melanoms lediglich eine untergeordnete Rolle spielen.