



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

**Überexpression von p53 und Allelverlust auf Chromosom 17p im Vergleich zu Mutationen des p53 Gens bei Kopf-Hals-Karzinomen**

Autor: Julia Neubauer  
Institut / Klinik: HNO-Klinik  
Doktorvater: Prof. Dr. K. Hörmann

Bei einem Großteil der Kopf-Hals-Karzinome sind Alterationen des p53 Gens in der Pathogenese von herausragender Bedeutung. Jedoch ist der komplexe Zusammenhang zwischen Überexpression des p53 Proteins, Mutation des p53 Gens und Verlust der Heterozygotie auf 17p bei Kopf-Hals-Karzinomen nur im Ansatz verstanden und die diesbezüglichen Angaben in der Literatur sind widersprüchlich.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, neben der Ermittlung der Häufigkeit einer nukleären Überexpression von p53 und der Häufigkeit eines Verlustes der Heterozygotie von 17p folgende Fragen zu klären: Ist die Häufigkeit der Überexpression abhängig vom verwendeten Antikörper, und besteht eine Korrelation zwischen Überexpression und Mutation sowie Mutation und Verlust der Heterozygotie auf 17p bei Kopf-Hals-Karzinomen?

Zur Analyse standen 39 Biopsien von Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des oberen Aerodigestivtrakts (Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx) mit vorausgegangener p53 Mutationsanalyse. Die Biopsien wurden einer immunhistochemischen Färbung mit zwei Antikörpern unterzogen, welche unterschiedliche Epitope des Proteins erkennen (G59-12/DO-7). Ferner wurde die DNA derselben Tumoren einer Mikrosatellitenanalyse mit dem Mikrosatelliten D17S953 (17p11), TP53 (17p13.1), D17S513 (17p13) und D17S1574 (17p13.3) unterzogen.

Eine nukleäre Akkumulation wurde bei 49% gefunden, wobei die Verwendung eines zweiten Antikörpers keinen Einfluss auf die Häufigkeit der detektierten Überexpression hat.

Insgesamt war die nukleäre Überexpression mit 49% (19/39) deutlich häufiger als eine Mutation des p53 Gens (33%, 13/39). Das Vorliegen einer p53 Mutation allgemein lässt in diesem Kollektiv keinen Schluss auf eine p53 Überexpression zu. Jedoch war auffallend, dass „missense mutations“ in 6/7 Fällen mit einer p53 Überexpression einher gingen, während „nonsense mutations“ in nur einem einzigen Fall eine Überexpression von p53 zeigte. Ein Verlust der Heterozygotie am Locus TP53 war in 36% nachweisbar, insgesamt steigerte sich bei Betrachtung aller 4 Marker auf 17p die Häufigkeit eines Verlustes der Heterozygotie nur um 10% auf 46%. Somit ist ein LOH auf 17p im vorliegenden Kollektiv nur diskret häufiger als eine p53 Mutation. Gemäss den eigenen Befunde gilt, dass bei bekannter p53 Mutation ein LOH auf 17p sehr wahrscheinlich ist (in 10/12 Tumoren, 83%).

Zusammenfassend lassen die Ergebnisse dieser Arbeit folgende Schlussfolgerung zu:

1. Der Nachweis einer p53 Überexpression ist unabhängig vom verwendeten Antikörper.
2. Eine Überexpression von p53 bei Tumoren ohne nachgewiesene Mutation weist auf zusätzliche Mechanismen der nukleären Akkumulation von p53 hin.
3. Während „nonsense mutations“ nur in Ausnahmefällen eine Überexpression zur Folge haben, führen „missense mutations“ mit großer Regelmäßigkeit zu einer p53 Überexpression.
4. Ein Verlust der Heterozygotie auf 17p ist nur diskret häufiger als eine p53 Mutation und lässt nicht die Vermutung von zusätzlichen Tumorsuppressorgenen auf 17p zu.
5. Ein nachgewiesener Verlust der Heterozygotie auf 17p in 83% der Tumoren mit einer p53 Mutation bestätigt recht präzise die initial von Knudson 1971 aufgestellte Theorie von Tumorsuppressorgenen.