

Martina Schwager-Schmitt

Dr. med. dent.

Das Auftreten von p53 Autoantikörpern bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle

Geboren am 12.11.1969 in Heidelberg

Reifeprüfung am 12.05.1989 in Heidelberg

Studiengang der Fachrichtung Zahnmedizin vom WS 1989 bis SS 1996

Physikum am 27.09.1993 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Staatsexamen am 29.07.1996 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Mund-Zahn-Kieferheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. J. Mühling

Die Entwicklung von unkontrolliert wachsenden, malignen Tumoren steht heute im Mittelpunkt medizinischen Forschungsinteresses, um Krebserkrankungen und deren Entwicklung in Zukunft besser verstehen und so besser beherrschen zu können. In diesem mehrstufigen Geschehen wird dem Tumorsuppressorgen p53 und seinem Genprodukt eine entscheidende Rolle zugewiesen. In Untersuchungen seit nunmehr 20 Jahren konnte deutlich gemacht werden, daß Wildtyp p53 die Zelldifferenzierung und die Zellreifung steuert und eine wichtige Rolle bei der Apoptose spielt. Veränderungen von p53 in seiner Struktur und Expression können so zu Störungen im Zellzyklus führen und Krebserkrankungen fördern. Man kann heute „p53“ im Zellkern auf Nucleinsäureebene, durch Proteinnachweis in der Zelle mittels Immunhistochemie und indirekt durch Antikörper gegen p53 im Serum mittels ELISA-Verfahren nachweisen.

Die Autoantikörperbildung gegen p53 ist bis heute noch nicht vollständig aufgeklärt. Es handelt sich hierbei um eine humorale Immunantwort der B-Zellen in Form von Immunglobulinen (IgG) gegen p53. Diese Autoantikörper wurden im Serum von

krebserkrankten Patienten verschiedener Gewebe beobachtet. In der vorliegenden Studie wurde die Autoantikörperbildung gegen p53 bei Plattenepithelkarzinomen der Mundschleimhaut untersucht. Ein ELISA-Testkit der Dianova GmbH diente zum Nachweis der Autoantikörper gegen p53. Den Patienten wurde im klinischen Staging, also prätherapeutisch, Serum entnommen und dieses auf eine Antikörperbildung gegen p53 untersucht. Die Ergebnisse wurden mit verschiedenen klinischen und pathologischen Kriterien, wie Größe und Ausbreitung des Tumors, Alter und Geschlecht der Patienten, Raucher- und Alkoholanamnese und Lokalisation des Tumors verglichen. Hierbei wurden Primärtumore und Rezidive, zu welchen hier auch die Zweittumore zählen, getrennt untersucht. Es wurden etwa zwei Drittel dieser Patienten durch Serumentnahmen während und nach der Therapie weiterverfolgt.

Aus den Untersuchungen ergaben sich keine Aufschlüsse darüber, ob die Autoantikörperbildung gegen p53 in einem Zusammenhang mit der Ausbreitung des Tumors, seiner Größe oder anderen Patientendaten steht. Durch das relativ häufige Auftreten der p53 Autoantikörper bei Karzinomen der Mundschleimhaut wurden jedoch Studien bestätigt, welche p53 Autoantikörper als ein diagnostisches Hilfsmittel bezeichnen. Bei den Rezidiven traten die Antikörper bei 53% der untersuchten Patienten auf und bei den Primärtumoren bei 18,6% der Patienten. Diese Ergebnisse zeigten eine statistisch signifikant häufigere Autoantikörperbildung gegen p53 bei den Rezidiven als bei den Primärtumoren. Weiter wurden Tendenzen gesehen, daß p53 Autoantikörper häufiger bei etwas älteren Patienten und bei einem Befall der regionären Lymphknoten auftreten. Ebenfalls fallen die Überlebenskurven bei Patienten mit einer Autoantikörperbildung gegen p53 rascher, wenn auch nicht signifikant, ab. In der Verlaufskontrolle verhielt sich die Autoantikörperproduktion bei den Primärtumoren etwa genauso, wie bei den Rezidiven. Patienten, welche vor der Therapie eine positive p53 Autoantikörperbildung zeigten, wiesen nach der Therapie nur noch zu zirka 30% Antikörper gegen p53 auf.

Schlußfolgernd aus unserer Studie kann von neuen Zielsetzungen für weitere Untersuchungen der p53 Autoantikörperbildung bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle gesprochen werden. Mit dem häufigeren Auftreten der Autoantikörper bei Rezidiven, älteren Patienten, bei

Tumoren, welche schon in regionäre Lymphknoten metastasiert sind, läßt sich eine Tendenz zu einer schlechteren Prognose erkennen. Hierfür sprechen auch die schneller abfallenden Überlebenskurven bei einer positiven Autoantikörperbildung gegen p53. Genauere Aussagen sollen weiterführende Langzeitstudien des Patientenkollektivs machen.