



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

**Genetische Veränderungen im Prostatakarzinom: Untersuchungen
zu Tumorsuppressorgenen und dem biologischen Verhalten**

Autor: Tina Dreher
Institut / Klinik: Pathologisches Institut
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. R. Grobholz

Prostatakrebs ist die häufigste Krebsneuerkrankung bei Männern und wird jährlich ca. 40.600 mal neu diagnostiziert. Verbesserte Diagnosemöglichkeiten haben zu einem Anstieg der Inzidenz beim Prostatakarzinom geführt. Die Wahl einer individuell geeigneten Therapie bleibt jedoch weiterhin schwierig. Sie kann vom zurückhaltenden Beobachten bis hin zu einer aggressiven und nebenwirkungsreichen Behandlung reichen und erfordert eine möglichst genaue Einschätzung des Krankheitsverlaufes. Daher besteht ein großer Bedarf an verlässlichen prognostischen Markern, die einer optimalen Therapieentscheidung unterstützend zur Seite stehen.

Als potentielle Marker wurden hier die Tumorsuppressoren PTEN und p27^{kip1} untersucht. Sie greifen in verschiedene Stoffwechselkaskaden ein und bewirken letztendlich einen Zellzyklusstopp oder Apoptose. Durch den Einsatz immunhistochemischer Methoden und Western Blot Analysen konnte gezeigt werden, dass eine fehlende oder schwache PTEN-Expression überwiegend in schlecht differenzierten und organüberschreitenden Tumoren zu finden war. Der Großteil der gut differenzierten und organbegrenzten Tumoren dagegen zeigte eine mäßige bis starke Expression. p27^{kip1} wird unter mitogenem Einfluss vermehrt aus dem Zellkern ausgeschleust und liegt im Zytoplasma in inaktiver Form vor. Entsprechend dieser Beobachtungen konnte gezeigt werden, dass gut differenzierte und organbegrenzte Tumoren vorwiegend eine nukleäre Expression aufwiesen, während schlecht differenzierten und organüberschreitenden Tumoren häufiger eine nukleäre Expression fehlte. Tumoren mit einer mäßigen bis starken PTEN-Expression exprimieren ebenfalls p27^{kip1} im Zellkern. Damit konnten frühere Studien bestätigt werden, die zeigten, dass p27^{kip1} durch PTEN beeinflusst wird. Dies kann auf direktem Weg erfolgen, sowie indirekt durch die Hemmung der Proteinkinase B-Stoffwechselkaskade. Dementsprechend zeigte sich p27^{kip1} bei einer fehlenden oder schwachen PTEN-Expression in den meisten Tumoren ausschließlich im Zytoplasma. Unterexprimiertes oder fehlendes PTEN kann zu einer gesteigerten Aktivität der Proteinkinase B und damit zu einer vermehrten Ausschleusung von p27^{kip1} aus dem Zellkern führen. In dieser Arbeit konnte erstmals gezeigt werden, dass mit zunehmendem Verlust an PTEN und mislokalisiertem p27^{kip1} ein drastischer Anstieg an schlecht differenzierten und organüberschreitenden Tumoren zu verzeichnen war und PTEN und p27^{kip1} somit einen dosisabhängigen Einfluss auf die Tumorentwicklung ausüben. Die Beobachtungen in 93 Nadelbiopsien entsprachen denen an Resektaten hinsichtlich der PTEN- und p27^{kip1}-Expressionsmuster und ihrer Assoziation zu Tumorgrad und -stadium.

Um die PTEN- und p27^{kip1}-Expression und das Gleason Grading hinsichtlich ihrer prädiktiven Werte zu beurteilen, wurde untersucht, inwieweit die Parameter anhand von Beobachtungen in der Biopsie den Tumorgrad und das Tumorstadium im Resektat richtig einschätzten. Hierbei zeigte sich, dass das Gleason Grading über den höchsten positiv prädiktiven Wert verfügte. Erstmals konnte gezeigt werden, dass die PTEN-Expression über eine weitaus höhere Sensitivität hinsichtlich der Tumorausdehnung und die p27^{kip1}-Expression bezüglich der Tumordifferenzierung verfügte als das Gleason Grading. Organüberschreitende und schlecht differenzierte Tumoren konnten folglich durch diese Tumorsuppressoren besser identifiziert werden. Die Vorhersage des Wachstumsmusters und der Tumorausdehnung durch die biopsische Diagnostik ist von großer Bedeutung, da sich ihr Ergebnis entscheidend auf die Wahl einer geeigneten Therapie für den Patienten auswirken kann. Wenige der neu untersuchten Tumorsuppressoren reichen in ihrer Aussagekraft so nah an die momentanen Standards heran.

Um zu klären, ob aufgrund von immunhistochemischen Beobachtungen auf den genetischen Status des Tumors geschlossen werden kann wurde PTEN auf Allelverlust in malignem Gewebe hin untersucht.

Die dabei verwendeten Mikrosatellitenmarker D10S541, D10S215 und D10S2491 zeigten eine relativ niedrige LOH-Rate von 10-13%. Tumoren, die einen Allelverlust aufwiesen, zeigten keine Assoziation zu Tumorgrad und -stadium, wie es in vielen Studien bereits beobachtet wurde. Ein Allelverlust des Tumorsuppressors spiegelte sich nicht direkt in seiner qualitativen oder quantitativen Proteinexpression wieder.

Letztendlich wird ein PTEN-Allelverlust weder als Marker empfohlen, noch ist ein Allelverlust mit einem bestimmten Proteinexpressionsmuster assoziiert.

Mithilfe der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die PTEN- und p27^{kip1}-Expressionsmuster der Identifizierung von Tumoren mit unterschiedlicher Tumordifferenzierung und verschiedenen Tumorstadien dienen. Die Tumorsuppressoren erwiesen sich als wertvolle und verlässliche prädiktive Marker mit einer hohen Sensitivität bezüglich Tumorgrad (p27^{kip1}) und Tumorstadium (PTEN), aber nur geringen Spezifität. Sie erreichten annähernd so gute positive prädiktive Werte wie das Gleason Grading, das nach wie vor der verlässlichste prognostische Parameter und damit Wegweiser für die Tumorthherapie ist. Trotz dieser vielversprechenden Ergebnisse können die Marker PTEN und p27^{kip1} in dieser Hinsicht aber leider derzeit keine Verbesserung bieten. Weitere Forschung bezüglich der hier untersuchten Proteine ist wünschenswert, da sie unbestritten eine entscheidende Rolle für die Tumorentstehung und den Verlauf verschiedener maligner Erkrankungen spielen.