

6 ZUSAMMENFASSUNG

Neoplasien des Gesäuges gehören mit 52 % zu den häufigsten neoplastischen Erkrankungen des älteren Hundes.

Die Entstehung caniner Mammatumore wird ätiologisch und pathogenetisch als ein multifaktorielles Geschehen diskutiert. An diesem sind sowohl exogene als auch endogene Faktoren beteiligt. Zu den exogenen Faktoren zählen chemische, physikalische, infektiöse oder virale Noxen, bei den endogenen Faktoren sind besonders Geschlecht, familiäre und individuelle Prädispositionen als auch das Alter maßgebend.

Auf molekularer Ebene wird im Hinblick auf die Karzinogenese von einem so genannten »Nonlethal genetic damage« (Mutation) einer Zelle ausgegangen, aus der sich über klonale Expansion mutierter, transformierter Zellen eine entartete Geschwulst entwickelt.

Auf genetischer Ebene sind drei Klassen regulatorischer Gene von dem »genetic damage« betroffen. Dazu gehören die »Growth Promoting Protooncogenes«, ferner Gene, welche Apoptose vermitteln und die »Growth Inhibiting Tumorsuppressor Genes«.

Zu den zentralen proliferationsregulatorischen Genen in der Genese von caninen Mammatumoren gehören Tumorsuppressorgene wie die TGF- β -Isoformen (Transforming Growth Factor- β 1-3) und deren Bindungsproteine, die LTBP (Latent TGF- β Binding Proteins 1, 3 und 4).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand einerseits in der Erfassung der klinischen Daten Geschlecht, Alter, Rasse und Kastrationsstatus erkrankter Hündinnen und in der pathohistologischen Klassifizierung der entnommenen Tumore. Andererseits sollte eine molekulargenetische Analyse der differentiellen Genexpression der Tumorsuppressorgene TGF-beta1, 2 und 3 sowie LTBP-1, -3 und -4 hinsichtlich bestehender Korrelationen respektive Kompensationsmechanismen mittels quantitativer Expressionsanalyse in unterschiedlich klassifizierten caninen Mammatumoren durchgeführt werden.

Von 31 Hündinnen wurden 45 Mammatumore in die weiterführenden Untersuchungen einbezogen. In den Analysen waren Mischlingshunde mit ca. 44 % die am häufigsten vertretene Hunderasse. Eine allgemeingültige Aussage über die Rassenverteilung der in der Untersuchung von Mammatumoren betroffenen Hündinnen ließ sich aufgrund fehlender Zensusdaten jedoch nicht treffen. Im Durchschnitt waren die Tiere 9,5 Jahre alt und zu 90,3 % unkastriert. Die Tumorfrequenz nahm von kranial nach kaudal zu.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie beleuchten die Expressionsprofile der TGF-beta-Isoformen 1-3 und der LTBP-Isoformen 1, 3 und 4 unter Berücksichtigung unterschiedlicher Stadien der Tumorprogression und unterschiedlicher pathohistologischer Klassifizierung in caninem Mammagewebe.

Das Expressionsprofil der Targetgene in Adenomen wies keine klare Tendenz einer Korrelation bzw. eines Kompensationsmechanismus der Gene untereinander auf.

In simplen und komplexen Karzinomen wurde statistisch ein ähnliches bis gleiches Expressionsmuster der Targetgene ermittelt. In der beschreibenden (deskriptiven) Analyse zeigte TGF-beta1 die Tendenz einer verminderten Expression, während die anderen Isoformen unreguliert blieben. Ferner wurden LTBP-1 und LTBP-4 vermindert sowie LTBP-3 vermehrt exprimiert. Zusammengefasst konnten in der deskriptiven und in der analytischen Statistik Abhängigkeiten (Korrelationen bzw. Kompensationen der Expression) für simple und komplexe Karzinome zwischen folgenden Genen beobachtet werden:

»TGF- β 1 und TGF- β 2«, »TGF- β 1 und LTBP-1«, »TGF- β 1 und LTBP-3«, »TGF- β 1 und LTBP-4«, »TGF- β 2 und LTBP-3«, »TGF- β 2 und LTBP-4«, »TGF- β 3 und LTBP-4«, »LTBP-1 und LTBP-4« sowie »LTBP-3 und LTBP-4«.

Das Expressionsprofil der Targetgene in hochmalignen simplen Karzinomen wies eine vermehrte Expression von TGF-beta1, LTBP-1 und LTBP-3 auf. Die TGF-beta-Isoformen 2 und 3 blieben unreguliert. LTBP-4 wurde vermindert exprimiert. Die proportionale Expression von TGF-beta1 und LTBP-1 und 3 in unterschiedlich klassifizierten Tumortypen deutet auf eine bestehende Korrelation der Expression dieser Targetgene hin und unterstreicht die Bedeutung der latenten TGF-beta bindenden Proteine (LTBP-1 und 3) als Modulatoren der Bioverfügbarkeit von TGF-beta1.

Die abweichende Expression von TGF-beta1 in simplen bzw. komplexen Karzinomen und hochmalignen simplen Karzinomen bestätigt die duale Rolle bzw. das biphasische Verhalten des Zytokins in der Genese epithelialer Neoplasien. In der frühen Phase der Tumorprogression wirkt das Zytokin als Tumorsuppressor. Diese Funktion kann TGF-beta über den Signaltransduktionsweg indirekt durch eine Blockierung/Inhibition der Progression des Zellzyklus erfüllen. In der späten Phase oder bei besonders schwerer Malignität fördert besonders TGF-beta1 proonkogen die Invasivität und Metastasierung des Tumors. Einige Tumoren entwickeln eine Resistenz gegenüber der TGF-beta vermittelten Wachstumshemmung. Des Weiteren induziert TGF-beta1 in Zellen hochmaligner Neoplasien eine Umwandlungsentropie von epithelial zu mesenchymal (Epithelial-to-Mesenchymal Transition, EMT). Nach Umwandlung des epithelialen Tumors in einen mesenchymalen Phänotyp fördert TGF-beta1 die Tumorprogression und -metastasierung.