

Aus dem Institut für Pathologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin

Direktor: Prof. Dr. med. Manfred Dietel

Habilitationsschrift mit dem Thema

Prognostische Relevanz der Polokinasen in soliden Tumoren – Implikationen für neue chemotherapeutische Ansätze

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach Pathologie

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Herrn Dr. med. Wilko Weichert

geboren am 22.09.1970 in Tübingen

Datum der Habilitation: 15.05.2007

Dekan: Prof. Dr. Martin Paul

Gutachter: Prof. Dr. Wolff Schmiegel, Medizinische Klinik, Ruhr-Universität, Bochum
Prof. Dr. Hans-Heinrich Kreipe, Institut für Pathologie, MH Hannover

Widmung

Gewidmet meinen Eltern Dagmar und Willibald

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	4
1.1.	<i>Epidemiologie der malignen Tumorerkrankungen.....</i>	4
1.2.	<i>Klassische Behandlungsstrategien maligner Tumoren.....</i>	5
1.3.	<i>Neue Ansätze im Bereich der Chemotherapie.....</i>	7
1.4.	<i>Die Familie der Polokinasen</i>	8
1.5.	<i>Funktion der Polokinasen</i>	9
1.6.	<i>Polokinasen und Oncogenese</i>	10
1.7.	<i>Polokinasen und Chemotherapie</i>	12
2.	Zielstellung.....	14
3.	Ergebnisse	15
3.1.	<i>Die Überexpression von PLK-Isoformen in Ovarialkarzinomen hat prognostische Bedeutung.....</i>	15
3.2.	<i>Prostatakarzinome mit hohem Malignitätsgrad zeigen eine erhöhte PLK1-Expression.....</i>	18
3.3.	<i>Die Überexpression von PLK1 ist ein unabhängiger Prognosefaktor im kolorektalen Karzinom.....</i>	20
3.4.	<i>PLK-Isoformen im Brustkrebs: Expression und prognostische Bedeutung</i>	25
3.5.	<i>Expressionsmuster von PLK1 in Magenkarzinomen und deren Lymphknotenmetastasen.....</i>	29
3.6.	<i>PLK1 wird in Pankreaskarzinomen und deren Vorläuferläsionen überexprimiert.....</i>	34
4.	Diskussion	36
4.1.	<i>Expression der Polokinasen in soliden Tumoren</i>	36
4.2.	<i>Prognostische Relevanz der Polokinasen</i>	39
4.3.	<i>Ursachen und Folgen der veränderten PLK-Isoform-Expression</i>	40
4.4.	<i>Implikationen für eine zielgerichtete Chemotherapie</i>	41
5.	Zusammenfassung	43
6.	Literaturverzeichnis	44
7.	Danksagung	55

Abkürzungsverzeichnis

APC	Anaphase-induzierender Komplex (anaphase promoting complex)
ATM	Ataxia teleangiectasia-mutiert (ataxia telangiectasia mutated)
ATR	Ataxia teleangiectasia und Rad3 assoziiertes Protein (ataxia telangiectasia and Rad3-related protein)
Bax	Bcl-2-assoziiertes Protein X (Bcl-2-associated protein X)
BRCA	Brustkrebsgen (breast cancer gene)
cdc	Zellzykluskontrolle (cell division control)
CGH	Komparative genomische Hybridisierung (comparative genomic hybridization)
Chk	Checkpoint-Kinase (checkpoint kinase)
DCIS	Duktales Carcinoma in situ (ductal carcinoma in situ)
dn	Dominant negativ (dominant negative)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor (epidermal growth factor)
FIGO	Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe (Fédération Internationale de Gynécologie et Obstétrique)
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (fluorescence in situ hybridization)
FNK	Fibroblastenwachstumsfaktor-induzierbare Kinase (fibroblast growth factor-inducible kinase)
mRNA	Boten-RNA (messenger RNA)
PanIN	Pankreatische intraepitheliale Neoplasie (pancreatic intraepithelial neoplasia)
PIN	Prostatische intraepitheliale Neoplasie (prostate intraepithelial neoplasia)
PLK	Polokinase (Polo-like kinase)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction)
PSA	Prostata-spezifisches Antigen (prostate specific antigen)
RNA	Ribonukleinsäure (ribonucleic acid)
SAK	Snk-Aktin Kinase (Snk actin kinase)
siRNA	kurze interferierende RNA (short interfering RNA)
SNK	Seruminduzierbare Kinase (serum-inducible kinase)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World health organization)

7. Danksagung

Mein größter Dank für die Anfertigung der hier vorliegenden Arbeit gilt Prof. Dr. med. Manfred Dietel für die kontinuierliche Unterstützung meiner wissenschaftlichen Arbeit und für die Schaffung einer offenen kreativen Atmosphäre an seinem Institut, die es mir ermöglicht hat, meinen eigenen Forschungsinteressen ungehindert und mit stetiger Unterstützung nachzugehen. Weiterhin möchte ich mich bei meinen wissenschaftlichen Lehrern Prof. Dr. rer. nat. Sebastian Bachmann und Prof. Dr. med. Steffen Hauptmann bedanken, die mich in die Welt der medizinischen Forschung eingeführt haben. Mein Dank gilt außerdem meinen klinischen Lehrern, hier vor allem Prof. Dr. med. Hans Guski und Prof. Dr. med. Rudolf Meyer, die mir die Schönheit der klinischen Pathologie nahe gebracht haben. Weiterhin möchte ich meinen Kollegen und Freunden PD Dr. med. Carsten Denkert und PD Dr. med. Glen Kristiansen danken, mit denen mich eine nun schon seit mehreren Jahren bestehende, äußerst fruchtbare wissenschaftliche Zusammenarbeit verbindet. Danken möchte ich speziell auch allen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Hauptmann/Denkert insbesondere Lisa Glanz, Andrea Ullrich, Ines Koch, Dr. med. Martin Köbel, Dr. med. Silvia Niesporek, Dr. med. Aurelia Noske und Dr. med. Ann-Christin Buckendahl. Mein Dank gilt ferner allen weiteren Kollegen am Institut für Pathologie der Charité und allen klinischen Kollegen, die an gemeinsamen wissenschaftlichen Projekten beteiligt waren, insbesondere möchte ich hier namentlich Dr. med. Roland Schmitt und Dr. med. Thomas Kröncke erwähnen.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Kooperationspartnern der Altana Pharma AG, die an der Erarbeitung der Ergebnisse der hier vorgestellten Arbeiten einen großen Anteil hatten und mit denen mich eine langjährige und hoffentlich noch lang andauernde, fruchtbare wissenschaftliche Zusammenarbeit verbindet, hier möchte ich besonders Dr. rer. nat. Volker Gekeler, Dr. rer. nat. Mathias Schmitt, Dr. rer. nat. Hans-Peter Hofmann, Dr. rer. nat. Markus Boehm und Frau Claudia Weller persönlich danken.

Schließlich gilt mein ganz besonderer Dank meiner Freundin Eva Forster, die meine wissenschaftliche Begeisterung und teilweise ausgedehnte Freizeitbeschäftigung mit medizinischer Forschung seit Jahren klaglos erträgt und mich in diesem Interesse immer unterstützt hat.

Anhang

Die hier vorgelegte kumulative Habilitationsschrift beruht auf folgenden bereits publizierten Originalarbeiten:

1. Weichert W, Denkert C, Schmidt M, Gekeler V, Wolf G, Köbel M, Dietel M, Hauptmann S. Polo like kinase isoform expression is a prognostic factor in ovarian carcinoma. *Br J Cancer*. 2004;90:815-21.
2. Weichert W, Schmidt M, Gekeler V, Denkert C, Stephan C, Jung K, Loening K, Dietel M, Kristiansen G. Polo like kinase 1 is overexpressed in Prostate Cancer and linked to higher Tumor Grades. *Prostate*. 2004;60:240-5.
3. Weichert W, Kristiansen G, Schmidt M, Gekeler V, Noske A, Niesporek S, Dietel M, Denkert C. Polo-like kinase 1 expression is a prognostic factor in human colon cancer. *World J Gastroenterol*. 2005;11:5644-50.
4. Weichert W, Kristiansen G, Winzer KJ, Schmidt M, Gekeler V, Noske A, Müller BM, Niesporek S, Dietel M, Denkert C. Polo-like kinase isoforms in breast cancer: expression patterns and prognostic implications. *Virchows Arch* 2005;446:442-450.
5. Weichert W, Ullrich A, Schmidt M, Gekeler V, Noske A, Niesporek S, Buckendahl AC, Dietel M, Denkert C. Expression Patterns of Polo-like Kinase 1 in Human Gastric Cancer. *Cancer Sci*. 2006;97:271-6.
6. Weichert W, Schmidt M, Jacob J, Gekeler V, Langrehr J, Neuhaus P, Bahra M, Denkert C, Dietel M, Kristiansen G. Overexpression of Polo-like kinase 1 is a common and early event in pancreatic cancer. *Pancreatology*. 2005;5:259-265.

ERKLÄRUNG

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....
Datum

.....
Unterschrift