

1 Einleitung

Mammatumoren stellen mit einem Anteil von bis zu 52 % der Tumorerkrankungen die häufigste Neoplasie der Hündin dar (Nolte and Nolte 2000; Rutteman, Withrow et al. 2001; von Bomhard 2001).

Bei der Entstehung von Tumoren kommt es im Rahmen der Karzinogenese zu einer unkontrollierten Zellproliferation, bei welcher in den meisten Fällen Störungen von drei eng miteinander verknüpften biologischen Regulationsmechanismen vorliegen. Hierbei handelt es sich um die Regulationsmechanismen des Zellzyklus, der Apoptose und der Zelldifferenzierung (Corn and El-Deiry 2002). Beim Ablauf, der Kontrolle und der Regulation dieser Pathways spielen Onkogene und ihre Gegenspieler, die Tumorsuppressorgene, eine wichtige Rolle. Während Onkogene den Übergang von normalem Wachstumsverhalten einer Zelle zum ungebremsten Tumorwachstum fördern, kodieren Tumorsuppressorgene für Proteine, die den Zellzyklus und somit die Tumorentstehung und -proliferation kontrollieren und unterdrücken (Cotran, Kumar et al. 1999).

Die Cyclin-abhängigen Cyclinkinase-Inhibitoren (CKIs) p21^{CIP1/WAF1} und p27^{KIP1} gehören zur Cip/Kip-Familie der CKIs und übernehmen entscheidende regulatorische Funktionen im Rahmen des Zellzyklus. Als Negativregulatoren an den sogenannten Checkpoints der Zellzyklusphasenübergänge inhibieren sie mithilfe einer konservierten aminoterminalen Domäne, die allen Mitgliedern der Cip/Kip-Familie gemeinsam ist, ein breites Spektrum von Cyclin/CDK-Komplexen. Letztere gelten als „Schrittmacher“ des Zellzyklus. Die Inhibition der CDK-Komplexe durch die CKIs erfolgt beispielsweise beim Vorliegen eines DNA-Schadens. Durch den resultierenden Zellzyklusarrest ist so die Möglichkeit zur Reparatur der DNA gegeben. Gelingt die Reparatur nicht, wird die Apoptose eingeleitet (Tessema, Lehmann et al. 2004).

Neben ihrer Funktion als CDK-Inhibitoren wird die CDK-Aktivität von Cyclin D/CDK4 (und 6)-Komplexen *in vitro* durch die CKIs p21 und p27 gefördert. Sie scheinen möglicherweise eine Rolle als „Assembly“-Faktoren bei der Bildung von aktiven Cyclin D/CDK4(und 6)-Komplexen zu spielen.

Zahlreiche humane Forschungsergebnisse (Migaldi, Sgambato et al. 2000; Xiangming, Hokita et al. 2000; Sarbia, Stahl et al. 1998) weisen bezüglich p21 auf die bedeutende prognostische Relevanz des CKI in der Karzinogenese humaner, vor

allem epithelialer Tumoren hin. Des Weiteren wird eine signifikante Rolle von p21 im Rahmen der Tumorsuppression beschrieben (Martin-Caballero, Flores et al. 2001).

In humanen Tumoren werden häufig auffallend niedrige Mengen an p27 detektiert, welche mit hoher histologischer Aggressivität und hoher Patientensterblichkeit korrelieren (Slingerland and Pagano 2000). Die CKI-Level scheinen auch im Falle von p27 eine entscheidende Bedeutung in der Tumorgenese zu haben.

Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der CKI-Expression von p21 und p27 auf Transkriptions- und Proteinebene an caninem Mammagewebe. Hierdurch soll die Frage überprüft werden, ob auch beim Hund und hier insbesondere das Expressionsprofil der CKIs p21 und p27 im Rahmen der Karzinogenese von entscheidender Bedeutung ist.

Hierzu werden canine Mammarkarzinome im Vergleich zu neoplastisch unveränderten caninen Mammagewebeproben desselben Individuums auf mRNA-Ebene quantitativ analysiert. Des Weiteren erfolgt immunhistochemisch eine qualitative Analyse auf p21- und p27-Proteinebene.