

# 1 EINLEITUNG

Tumore der Gesäugeleiste gehören nach den Hauttumoren zu den am häufigsten auftretenden neoplastischen Erkrankungen bei Hunden (Karayannopoulou, Kaldrymidou et al. 2005). Sie stellen für die weibliche Population die Tumorart mit der höchsten Prävalenz dar (Nolte and Nolte 2000; Dobson, Samuel et al. 2002). Der Anteil an malignen, invasiven Tumoren ist hoch, wobei hiervon betroffene Hündinnen trotz chirurgischer Interventionen oft nur kurze rezidivfreie Intervalle und Überlebenszeiten aufweisen. Die zentrale Bedeutung der caninen Mammatumoren für die gynäkologische Praxis wird hieraus ersichtlich (Simon, Schönrock et al. 2001).

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 eine entartete Geschwulst entwickelt. Die Karzinogenese ist ein schrittweiser Prozess, der auf phänotypischer und genetischer Ebene abläuft. Betrachtet man den Phänotyp, so sind maligne Neoplasien durch progressives Wachstum, Invasion in benachbartes Gewebe und Metastasierung charakterisiert (Robbins, Cotran et al. 2004). Dem Mammakarzinom liegt eine bösartige Wucherung der epithelialen Auskleidung der Milchgänge und Läppchen der Milchdrüsen zugrunde. Es ist gekennzeichnet durch Primärmetastasierung in regionale Lymphknoten (bes. Achsellymphknoten). Von dort erfolgt die Ausbreitung der Metastasen in andere Organe (70 % Lunge) (Niemand and Suter 2002).

Auf genetischer Ebene sind drei Klassen regulatorischer Gene von dem »genetic damage« betroffen. Dazu gehören die »Growth Promoting Protoncogenes«, ferner Gene, welche Apoptose (programmierter Zelltod) vermitteln und die »Growth Inhibiting Tumorsuppressor Genes« (Robbins, Cotran et al. 2004), zu denen TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor- $\beta$ ) und vermutlich auch seine Bindungsproteine die LTBP (Latent TGF- $\beta$  Binding Proteins) gehören. Die Mitglieder der TGF- $\beta$ -Superfamilie inhibieren unter anderem die Proliferation zahlreicher epithelialer Zellen und Gewebe. Die zentrale Bedeutung der TGF-beta-Isoformen (1-3) als Tumorsuppressoren in der Karzinogenese wird seit langem eruiert. Komponenten der TGF-beta-Signaltransduktionskaskade sind in epithelialen Neoplasien (u. a. Mamma) unterbrochen, so dass dem Molekül und seinen antiproliferativen Effekten eine tumorsuppressive Wirkung zugeschrieben wird (Massague, Blain et al. 2000).

Bei den zentralen Faktoren, die über die TGF- $\beta$ -Aktivität entscheiden, handelt es sich um LTBP-Bindungsproteine (LTBP-1, -3 und -4). Diese sind maßgeblich an der Verfügbarkeit und Regulation von TGF- $\beta$  beteiligt. Die Signifikanz der LBTPs für TGF- $\beta$  wird durch experimentelle LTBP-null-Mausmutanten (knock out-Mausstämme) deutlich. Es existiert vermutlich keine überlappende Funktion der LTBP-Isoformen untereinander, wie LTBP-defiziente *in vivo* Modelle zeigen konnten. Die Bedeutung der »Latent TGF- $\beta$  Bindenden Proteine« (LTBPs) in Mammatumoren wurde bislang nur unzureichend verstanden, obwohl die Wichtigkeit dieser Proteine als Modulatoren der Bioverfügbarkeit von TGF- $\beta$  in anderen Geweben nachgewiesen werden konnte.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit besteht in der Aufnahme klinischer Daten (Geschlecht, Alter, Rasse und Kastrationsstatus) der an Mammatumoren erkrankten Hunde unter der Berücksichtigung des Einzelindividuums und in der morphologischen Klassifizierung der entnommenen Tumore. Es ergeben sich nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand für das Forschungsvorhaben auf genetischer Ebene folgende Zielfragestellungen und Arbeitshypothesen:

1. Ist das Verhältnis der Transkription der TGF- $\beta$ -Isoformen 1, 2 und 3 proportional zu dem seiner Bindungsproteine, den LTBP-Isoformen 1, 3 und 4?
2. Besteht ein Kompensationsmechanismus der einzelnen Isoformen der Bindungsproteine (LTBP-1,-3 und -4) zueinander, so dass die Bioverfügbarkeit und ferner die tumorsuppressive Wirkung von TGF- $\beta$ 1 unbeeinflusst bleibt?
3. Besteht darüber hinaus ein Kompensationsmechanismus auf transkriptioneller Ebene der TGF- $\beta$ -Isoformen 1, 2 und 3 zueinander, so dass die Reduktion einer TGF-beta-Isoform die Überexpression einer alternativen Isoform nach sich zieht?