



## p53-Autoantikörper ein hochspezifischer Tumormarker

Im Gegensatz zu den üblichen serologischen Tumormarkern, die auch regelmäßig bei benignen Erkrankungen im Serum erhöht sein können, werden eindeutig erhöhte p53-Autoantikörper praktisch ausschließlich bei Tumorpatienten gefunden. Ein zweifelsfrei positiver Befund „beweist“ somit quasi das Vorliegen einer Tumorerkrankung. Da jedoch nur 10-30% der Tumorpatienten p53-Autoantikörper bilden (1), schließt ein negativer Befund eine Tumorerkrankung nicht aus. Tumorpatienten mit p53-Autoantikörpern haben eine deutlich schlechtere Prognose als Tumorpatienten ohne p53-Antikörper (2).

### Pathophysiologie

p53 ist das in menschlichen Tumoren am häufigsten mutierte zelluläre Gen (2,3). Bei jedem zweiten onkologischen Patienten ist das Gen in den Tumorzellen entweder von Mutationen betroffen oder ganz verloren gegangen.

Das von diesem Gen kodierte zelluläre Phosphoprotein p53 spielt als Wachstumssuppressor-Protein eine regulatorische Rolle bei Proliferationsvorgängen der Zelle. p53 ist an der Kontrolle des Zellzyklus, der DNA-Reparatur und -Synthese, der zellulären Differenzierung und dem programmierten Zelltod (Apoptose) beteiligt (2, 3). Nach einer DNA-Schädigung akkumuliert das p53-Protein in der Zelle, was zum Arrest des Zellzyklus in der G1-Phase führt. p53 ermöglicht so der Zelle eine Reparatur der geschädigten DNA oder leitet, falls dies nicht möglich ist, den programmierten Zelltod ein. Veränderungen im p53 Gen führen zu einem Verlust der Wachstumskontrollfunktion des p53-Proteins, woraufhin die Zelle unkontrolliert proliferiert.

Das durch Mutation im Tumorgewebe veränderte p53 Protein ruft als tumorspezifisches Antigen bei 10-30 % der Patienten eine Immunantwort hervor, so dass diese Patienten Antikörper gegen p53 produzieren (1).

### Klinik

In einer Studie zeigten Bronchialkarzinome eine hohe p53-Mutationsrate von 60-70 %. In 30 % wurden Autoantikörper gegen p53 gebildet, und zwar schon so frühzeitig, dass sie bei der Erstdiagnose nachweisbar waren (4). Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-/ Hals-Bereich hatten in 44 % p53-Antikörper (5). Leberzellkarzinome gingen auch bei fehlender AFP-Erhöhung im Serum in 25% mit Autoantikörpern gegen p53 einher (6). Eine Untersuchung humaner Seren von Mamma- und Colonkarzinom Patienten ergab, dass etwa 10-12 % dieser Patienten Antikörper gegen p53 hatten; bei Pankreaskarzinomen wurden sie in 28 % gefunden. Eine Studie bei Kindern mit unterschiedlichen Tumorentitäten ergab in 13 % der Fälle Antikörper gegen p53 im Serum, bei Kindern mit B-Zell-Lymphomen konnten in 20 % der Fälle Antikörper gegen p53 im Serum festgestellt werden.

Die p53 abhängige Apoptosis beeinflusst den zytotoxischen Effekt der Radio- und Chemotherapie. Verschiedene häufig vorkommende Tumorerkrankungen zeigten bei Vorhandensein von p53-Mutanten eine schlechte Beeinflussung durch die onkologische Therapie (7) und eine schlechtere Prognose (2, 5, 8, 9).

Geringgradig erhöhte Werte werden gelegentlich bei Autoimmunprozessen oder Erkrankungen mit starker Stimulation des Immunsystems beobachtet, ohne dass eine Tumorerkrankung nachweisbar wäre.

## Labor

Die p53-Autoantikörper werden in einem Sandwich-ELISA nachgewiesen. Wegen seiner schwerwiegenden Bedeutung sollte jeder positive Befund durch eine Zweitbestimmung nach erneuter Blutentnahme abgesichert werden.

## Untersuchungsmaterial

Serum 1 ml

## Indikationen

- Abklärung eines bestehenden Tumorverdachts (v. a. bei Bronchial-, Pankreas- und Leberzellkarzinomen)
- Prognosestellung bei nachgewiesener Tumorerkrankung

## Literatur

1. Galle PR, Volkmann M. P53 Autoantibodies in Malignant Disease: Significance and Clinical Relevance. *Klin. Lab.* 1994; 40.: 1193-1197
2. Velculescu VE, El-Deiry WS. Biological and clinical importance of the p53 tumor suppressor gene. *Clin Chem* 1996; 42:858-868
3. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 Mutations in Human Cancer *Science* 1991; 253: 49-53
4. Lubin R, Zalcman G et. al. Serum p53 antibodies as early markers of lung cancer *Nature Medicine* 1995; 1: 701-702
5. Lavieille JP Lubin R et.al. Analysis of p53 antibody response in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Anticancer-Res.* 1996; 16: 2385-2388
6. Volkmann M, Müller Met. al. The Humoral Immune Response to p53 in Patients with Hepatocellular Carcinoma Is Specific for Malignancy and Independent of the -Fetoprotein Status. *Hepatology* 1993; 18.: 559-565
7. Lowe SW Ruley HE, Jacks T, Housmann DE. p53-Dependent Apoptosis Modulates the Cytotoxicity of Anticancer Agents. *Cell* 1993; 74: 957-967
8. Peyrat JP Bonnetterre J et. al. Prognostic significance of circulating P53 antibodies in patients undergoing surgery for locoregional breast cancer *The Lancet* 1995; 345: 621-622
9. Houbiers JGA, van der Burg SH et. al. Antibodies against p53 are associated with poor prognosis of colorectal cancer *British J of Cancer* 1995; 72: 637-641