

Universitäts-Frauenklinik
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn

Tab 1 Sporadische gynäkologische Tumorentitäten mit den häufigsten genetischen Veränderung

| Sporadische Karzinome | Häufige Genalterationen |
|-----------------------|---|
| Mammakarzinom | TP53, E-Cadherin, ATM HER-2/neu, ERBB2;c-Myc uPA, PAI-1 |
| Ovarialkarzinom | TP53 HER-2/eu |
| Endometriumkarzinom | TP53, PTEN/MMAC1 HER-2/neu, Kras, Bcl2 Mutatorgene |
| Zervixkarzinom | TP53, RB (HPV-Infektion durch Hochrisikotypen) |

Zusammenfassung

Die Entstehung und Progression von Tumoren geht mit einer Akkumulation genetischer Veränderungen einher. Die meisten gynäkologischen Tumoren können in eine erbliche und eine sporadische Form unterschieden werden. Die selteneren erblichen Tumorsyndrome (ca. 5-10%) folgen einem autosomal dominanten Erbgang. Eine Reihe dieser Risikogene konnte identifiziert werden und ermöglicht eine prädiktive Gendiagnostik in den betroffenen Familien (siehe weitere Artikel in dieser Ausgabe).

Sporadische Tumoren gehen mit einer Vielzahl genetischer Aberrationen einher. Die betroffenen Gene lassen sich in verschiedene Gruppen einteilen. Es wurden Alterationen in Wachstumsfaktoren, intrazellulären Signalmolekülen, insbesondere Zellzyklus- und Apoptoseregulatoren, Adhäsionsmolekülen und Proteasen entdeckt. Genen, die an der DNA-Reparatur oder der Apoptose beteiligt sind, scheint eine besondere Bedeutung zuzukommen.

Es wurde eine große Anzahl alterierter Gene in gynäkologischen Karzinomen identifiziert. Diese geben erste Aufschlüsse zur molekularen Tumorgenese. Molekulare Marker werden bereits zu einer individualisierten Therapieplanung herangezogen. Erste therapeutische Optionen wurden auf dem Gebiet der Immuntherapie durch die Herstellung von Antikörpern gegen exprimierte Onkogene geschaffen. Mit der Komplettierung der Genomsequenzen im Rahmen

des „Human Genome Project“ und der sich eröffnenden Möglichkeiten genomweiter Scans ist ein dramatischer Zuwachs an Informationen zu erwarten. Die Herausforderung der Zukunft wird es sein, die molekulargenetischen Charakteristika individueller Tumoren für eine individuelle und Risiko-adaptierte Therapie nutzbar zu machen und letztendlich Strategien zur primären Prävention zu entwickeln.

Schlüsselwörter:

Mammakarzinom, Ovarialkarzinom, Zervixkarzinom, Endometriumkarzinom, Tumor-assoziierte Gene

Summary

Tumor initiation and progression are accompanied by an accumulation of genetic alterations. Although most gynecologic tumors occur sporadically, 5-10% arise in individuals with a familial predisposition. Susceptibility genes have been identified and enable pre-symptomatic genetic testing.

Sporadic carcinomas have been studied extensively for molecular changes. Growth factors and their receptors, intracellular signaling molecules, regulators of cell cycle and apoptosis, adhesion molecules and proteases all have been shown to be altered. Some are already used as predictive markers thereby enabling a more individualized therapy. First therapeutic applications emerged from vaccination approaches. With the

completion of the Human Genome Project and improvements of molecular tools for genome wide scans a comprehensive understanding of molecular tumorigenesis is anticipated. The challenge of the future is to use the molecular profile of an individual tumor to benefit the patient by providing strategies for improved treatment approaches and ultimately for the prevention of cancer.

Keywords:

breast cancer, ovarian cancer, cervical cancer, endometrial cancer, tumor-associated genes

Einleitung

Der folgende Artikel gibt einen Überblick über die häufigsten molekulargenetischen Abberationen, die in den gynäkologischen Tumorentitäten, dem Mamma-, Ovarial-, Zervix- und Endometriumkarzinom identifiziert wurden (Tabelle 1). Der Einblick in die Mehrschrittkarzinogenese gynäkologischer Karzinome ist noch unvollständig und bedarf weiterer Untersuchungen. Jedoch haben einige alterierte Gene bereits Bedeutung für die onkologische Diagnostik und Therapie gewonnen. Diese sind besonders berücksichtigt.

Das Mammakarzinom

Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau in den westlichen Ländern. In Deutschland erkranken jährlich rund 45.000 Frauen. Sporadische und familiäre Mammakarzinome sind intensiv auf molekulargenetische Veränderungen hin unter-

sucht worden. Im Folgenden sind aktuelle Forschungsergebnisse am sporadischen Mammakarzinom dargestellt, denen bereits jetzt eine diagnostische oder therapeutische Bedeutung zukommt oder die eine zukünftige Relevanz antizipieren lassen.

Ein Ansatz zur Identifikation von Tumorsuppressorgenen (TSG) stellen Untersuchungen zu Allelverlusten (LOH, loss of heterozygosity) dar. Die häufigsten LOH-Regionen im Mammakarzinom liegen auf den chromosomalen Armen 11q, 13q, 16q, 17p, 17q (Schmutzler et al. 1997). Viele dieser Regionen beherbergen bereits bekannte TSGs, wie E-Cadherin auf 16q22, BRCA1 auf 17q21, BRCA2 auf 13q12 und TP53 auf 17p13.1. Es können aber auch Regionen mit noch unbekanntem TSG identifiziert werden. So konnte z. B. auf Chromosom 15 eine interessante Region beschrieben werden, die signifikant häufiger Allelverluste in Metastasen des Mammakarzinoms als in Primärtumoren aufweist (Wick et al. 1996). Dies deutet auf die Existenz eines Progressions-assoziierten Gens in der betroffenen Region hin. Eine Feinkartierung der LOH-Region und die Analyse exprimierter Sequenzen können zur Identifizierung neuer TSGs führen. Diese Untersuchungen werden durch die weitgehende Komplettierung der humanen Genomsequenz im Rahmen des Humangenom-Projektes nun maßgeblich voran gebracht.

Neuere Untersuchungen deuten darauf hin, dass Defekte in der DNA-Reparatur maßgeblich an der Mammakarzinogenese beteiligt sind. Ein Schlüsselgen stellt das ATM-Gen dar, für welches eine Expressionserniedrigung in dukalen Tumoren gezeigt wurde (Waha et al. 1998). Eine Analyse des Netzwerkes der DNA-Doppelstrangreparatur lässt die Identifikation weiterer relevanter Gene und deren Interaktion bei der Tumorentstehung erwarten.

Unter den Onkogenen kommt dem Her2/neu eine besondere Bedeutung für das Mammakarzinom zu. Es kodiert für ein transmembranes Glykoprotein mit Tyrosinkinaseaktivität. Eine durch Amplifikation bedingte Überex-

pression geht mit einer ungünstigen Prognose einher. Mit Her2/neu konnte erstmalig eine Onkogenüberexpression erfolgreich für die Therapie genutzt werden (Pietras et al. 1999). Ein humanisierter monoklonaler Antikörper (Herceptin) erwies sich in der palliativen Therapie des metastasierten Mammakarzinoms in Kooperation mit Chemotherapie als erfolgreich. Ein Einsatz in der adjuvanten Therapie ist geplant.

Ein weiteres aktuelles Forschungsgelände ist die Apoptose, der kontrollierte Zelltod. Wichtige Initiatoren und Effektoren des Apoptose-Signaltransduktionsweges wurden identifiziert. Von besonderer Bedeutung ist die Ausschaltung der Apoptose für die Chemoresistenzentwicklung. Schlüsselgene der Apoptose stellen damit interessante Targets für eine Modulation der Chemotherapie-Ansprechbarkeit dar (Thompson 1995).

Klinische Bedeutung erlangten zwischenzeitlich auch Mitglieder aus der Gruppe der Matrix-Metalloproteinasen (MMPs). Hierbei handelt es sich um extrazelluläre Proteinase, die eine Rolle bei der Invasion und Metastasierung durch Degradierung der Basalmembran spielen. Eine vermehrte Aktivität des Plasminogenaktivators von Urokinase Typ (uPA) und des Plasminogenaktivator-Inhibitors 1 (PAI-1) führen zu einer Stimulation der MMPs und konnten mit einem schlechteren Verlauf der Erkrankung korreliert werden (Harbeck et al. 2000). Der prognostischen Bedeutung dieser Proteasen wurde zwischenzeitlich in den Empfehlungen zur adjuvanten Therapie des nodal-negativen Mammakarzinoms Rechnung getragen: Bei Frauen mit einem niedrigen oder intermediären Rezidivrisiko sollte eine Chemotherapie auch vom uPA/PAI-1 Status abhängig gemacht werden.

Das Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom entsteht aus dem mesothelialen Zellmantel des Ovars und ist mit ca. 5.000 Neuerkrankungen pro Jahr der dritthäufigste Tumor des weiblichen Genitaltraktes. Auf Grund der schlechten Früherkennungsmöglichkeiten hat er allerdings

die höchste Mortalitätsrate unter den gynäkologischen Tumoren.

Eine familiäre Prädisposition wird durch Mutationen in den Genen BRCA1/2 und den HNPCC-Gene vermittelt. Molekulargenetische Untersuchungen legen nahe, dass benigne, Borderline (präinvasive), niedrig maligne und hochmaligne Tumoren kein Entwicklungskontinuum darstellen, sondern unabhängige Erkrankungen sind. Das sporadische Ovarialkarzinom ist somit ein ideales Modell zum Studium der Tumorentstehung. Mit Hilfe der kooperativen genomischen Hybridisierung konnten unterschiedliche genetische Imbalancen in den verschiedenen Subtypen aufgedeckt werden (Kiechle et al. 2001). Undifferenzierte Karzinome zeigten einen Zugewinn an genetischem Material auf den chromosomalen Armen 8q und 7p und einen Verlust auf 11p. Gut bis mittelgradig differenzierte Tumoren hingegen wiesen einen Zugewinn auf 18p und einen Verlust auf 12p auf. Es wurden eine Reihe von Genalterationen gefunden, wobei Amplifikationen von HER-2/neu und Mutationen im TP53 mit einem aggressiven Tumorverlauf korrelieren. Beide Gene werden derzeit auf ihre Bedeutung als potentielle Targets für therapeutische Interventionen geprüft (Mujoo K. et al. 1996).

Das Endometriumkarzinom

Das Endometriumkarzinom ist der häufigste maligne Tumor des weiblichen Genitaltraktes. In Deutschland erkranken ca. 10.000 Frauen pro Jahr. Das Endometriumkarzinom entsteht aus der epithelialen Komponente des Endometriums, welches das uterine Cavum auskleidet. Im Rahmen des HNPCC-Syndromes kommt es zu einer familiären Häufung von Endometriumkarzinomen. Das sporadische Endometriumkarzinom wird im Wesentlichen in das prognostisch günstigere endometrische Typ I-Karzinom (ca. 90%), bedingt durch Östrogenexposition, und das prognostisch ungünstigere Typ II-Karzinom vom serösen Typ (ca. 10%) unterteilt. Ergebnisse aus genetischen Untersuchungen der letzten Jahre sind dadurch kompliziert, dass die beiden unterschiedlichen Formen nicht differenziert untersucht wurden. Untersu-

chungen auf Allelverluste geben Hinweise auf eine Vielzahl von Tumorsuppressorgenen auf den chromosomalen Lozi 1, 3, 6, 8p, 9, 19q, 11, 13, 14q, 15, 16q, 17p, 18, 20, 21 und 22q. Die Ergebnisse sind jedoch teilweise inkonsistent und führten bisher nicht zur Aufdeckung relevanter Gene.

Es konnten Mutatorgene, Onkogene und Tumorsuppressorgene identifiziert werden, welche im Endometriumkarzinom verändert sind. Mutationen in den für das HNPCC-Syndrom verantwortlichen mismatch-repair Genen wurden nur in einem kleinen Teil der Karzinome nachgewiesen, obwohl bis zu 20% der sporadischen Tumoren Mikrosatelliteninstabilitäten aufweisen. Dies deutet auf weitere, noch nicht identifizierte mismatch-repair Gene hin. Unter den Onkogenen ist K-ras mit 10-30% am häufigsten mutiert. Eine Überexpression von HER-2/neu sowie von BCL-2 wurde ebenfalls beschrieben und mit einer schlechten Prognose assoziiert. Umfangreichere Untersuchungen liegen für die Suppressorgene PTEN und TP53 vor. Typ-I Karzinome zeigen mit 40% gehäuft Mutationen im PTEN Gen. Eine p53-Überexpression findet sich hingegen bis zu 90% im serösen Typ-II Karzinom. Nur TP53 konnte bisher als unabhängiger prognostischer Marker für eine schlechte Prognose etabliert werden (Ito K. et al. 1994).

Das Zervixkarzinom

Das Zervixkarzinom ist der zweithäufigste maligne Tumor des weiblichen Genitaltraktes und betrifft in Deutschland ca. 6.500 Frauen pro Jahr.

Auch das Zervixkarzinom entsteht als Konsequenz von Alterationen in Tumor-assoziierten Genen. Im Unterschied zu den meisten anderen Tumoren ist das Zervixkarzinom aber eng mit einer Infektion durch Papillomaviren assoziiert. Dies erlaubte eine intensive Analyse der molekularen Mechanismen der Virus-/Gen-Interaktion. Es konnte gezeigt werden, dass die transformierenden Virusproteine E6 und E7 die Produkte der zellulären Tumorsuppressorgene p53 und rb inaktivieren und damit zu einer Dysregulation des Zellzyklus und der DNA-Reparatur führen. Die zwischenzeitlich

über 100 HPV-Typen wurden in Hochrisiko- und Niedrigrisiko-Typen unterteilt und erlauben im Rahmen der Frühdiagnostik in Kombination mit der zytologischen Untersuchung eine höhere Nachweisrate schwergradiger Präkanzerosen. Es liegen Hinweise dafür vor, dass die Tumorinduktion durch Hochrisiko-HPV-Typen auch abhängig ist von weiteren modulierenden Genen. Differentielle Expressionsanalysen erlauben die Identifikation neuer Progressions-assoziiierter Gene (Nees M et al 1998). Ein hochaktuelles Forschungsgebiet ist die gentechnische Herstellung von Virus-kapsidproteinen zur prophylaktischen und therapeutischen Vakzinierung. Erste Phase-I/II-Studien deuten auf eine Effizienz dieser immuntherapeutischen Strategien hin (Borysiewicz et al. 1996).

Molekulare Analysemethoden

In den letzten Jahren konnten die Mutations-Screeningverfahren deutlich verbessert werden. Für die verschiedenen Genveränderungen wurden spezielle Analyseverfahren entwickelt. Im folgenden sind die Methoden dargestellt, mit deren Hilfe die besprochenen Ergebnisse erhoben wurden. Des Weiteren lässt die Anwendung genomweiter Scans einen dramatischen Zugewinn an genetischen Informationen erwarten.

Unter einer Reihe von Mutations-Screeningverfahren hat die Einzelstrang-Konformationspolymorphismus-Analyse (SSCP) große Bedeutung erlangt. Diese Methode beruht auf sequenzabhängigen Konformationsunterschieden von DNA-Einzelsträngen, die sich auf die Wanderungsgeschwindigkeit dieser Stränge in nicht-denaturierenden Elektrophoresesystemen auswirken. Sie dient als schnelle und kostengünstige Screeningmethode, wobei die Sensitivität unter günstigen Bedingungen (Fragmente < 250 bp, zwei unterschiedliche Laufbedingungen) bei ca. 70-80% liegt. Wie bei allen Screeningmethoden müssen aberante Banden durch nachfolgende Sequenzierung identifiziert werden.

Eine neue Methode der Mutationsanalyse stellt die Denaturierungs-Hochdruckflüssigkeitschromatogra-

phie (DHPLC) dar. Sie basiert auf der temperaturabhängigen selektiven Aufschmelzung von DNA-Fragmenten, die Stellen mit Basenfehlpaarungen aufweisen. Automatisierte HPLC-Systeme sind mit einer Säule zur Auftrennung der DNA ausgestattet, die aus alkylierten Polystyren-Divinylbenzen-Teilchen (Transgenomic, Omaha) besteht. Die PCR-Produkte werden mit einem linearen Aceto-Nitril-Gradienten eluiert, der auf die Größe des PCR-Produktes eingestellt ist. Heteroduplexmoleküle eluieren mit kürzeren Rückhaltezeiten als Homoduplexes. Die DHPLC kann auf vollautomatisierten Systemen (Wave, Transgenomic, Omaha) durchgeführt werden. Sie erreicht eine mindestens 95%ige Sensitivität und ist damit den herkömmlichen Screeningverfahren überlegen. (O'Donovan et al. 1998). Die Anwendung der DHPLC zur Mutationsanalyse der Gene BRCA1 und BRCA2 im Rahmen des Schwerpunktprogrammes „Familiärer Brustkrebs“ der Deutschen Krebshilfe hat zu einer deutlichen Beschleunigung der Analysen bei gleichzeitiger Kostenreduktion geführt.

Allelische Deletionen in polymorphen Regionen werden als Indiz für das Vorhandensein eines Tumorsuppressorgens gewertet, dessen zweites Allel durch Punktmutation oder andere Mechanismen inaktiviert wurde. Eine Möglichkeit Genorte für Tumorsuppressorgene zu lokalisieren stellt die Technik der vergleichenden Genomhybridisierung (CGH) dar (Kallioniemi et al. 1992). Da die Auflösungsgrenze der CGH-Technik je nach Qualität der analysierten Metaphasen bei 2-10 Megabasen (Mb) liegt, kann diese Region durch Allelotypisierung mit entsprechenden Markern weiter eingegrenzt werden.

Neue molekularbiologische Methoden bieten die Möglichkeit, ein genetisches Expressionsprofil sporadischer Tumoren zu erstellen. So können sowohl mit der Microarray-Technologie als auch mit der Chiptechnologie die Expression tausender Gene gleichzeitig untersucht werden. Dabei wird RNA des Tumorgewebes gegen kleine, auf einer Trägersubstanz immobilisierte, genspezifische Oligonukleotide

hybridisiert (Perou et al. 2000). Limitiert wird die Anwendbarkeit dieser Methoden durch die bisher unzulängliche biometrische Auswertung der Arrays. Ein weiterer Nachteil sind die enorm hohen Kosten, die zur Zeit einen großen Probendurchsatz nicht erlauben.

Preisgünstiger, und auf die Analyse vieler Proben ausgelegt, ist hingegen die Real-Time-PCR-Technologie, die eine semiquantitative Analyse der Expression einzelner Gene oder Gengruppen erlaubt. Bei dieser Methode lässt sich die Entstehung eines PCR-Produktes online verfolgen. Gegenüber herkömmlichen PCR-Reaktionen bietet diese Methode eine extrem hohe Spezifität.

Neuere Untersuchungen deuten darauf hin, dass epigenetischen Mechanismen der Geninaktivierung eine große Bedeutung bei der Karzinogenese zukommt. Die Methylierung von Basen in der Kontrollregion eines Gens führt zur Stilllegung des betreffenden Gens und damit zu einer verminderten Translation. Die differentielle Methylierungs-Hybridisierung (DMH) erlaubt eine genomweite Identifikation von methylierten Genen (Costello et al. 2000). Vergleicht man das Methylierungsmuster eines Tumors mit dem entsprechenden Normalgewebe, so lassen sich abberant methylierte Gene identifizieren. Ein Beispiel für Gene, die durch Hypermethylierung stillgelegt werden, ist das E-Cadherin-Gen, dass in duktalem Mammakarzinomen häufig hypermethyliert ist. Auch das BRCA1-Gen, das in sporadischen Mammakarzinomen keine Mutationen zeigt, scheint bei der sporadischen Form des Brustkrebs durch diesen epigenetischen Mechanismus inaktiviert zu sein.

Mittels Mikrodissektion können spezifische Zelltypen aus einem menschlichen Tumor isoliert werden und damit eine reine Population von Tumorzellen untersucht werden. Dieses Verfahren ist insbesondere für Expressionsanalysen wichtig. Darüber hinaus ermöglicht die Mikrodissektion die genaue Korrelation der molekularbiologischen Ergebnisse mit bekannten Tumorparametern wie Tumorgröße und histologi-

scher Morphologie. Neuere Verfahren der Mikrodissektion setzen Laser-gestützte Systeme ein. Hierbei ist ein schneller und berührungsfreier Transfer des Zielgewebes in das Probengefäß möglich. (Schütze und Lahr 1998).

Zusammenfassend ist mit der Weiterentwicklung molekulargenetischer Techniken und der Identifizierung von Tumorgenen das Verständnis der molekularen Tumorbilogie deutlich angewachsen. Neue molekularbiologische Methoden zur „high throughput“ Analyse liefern vielversprechende Ansätze, die molekulare Tumorgenese zu entschlüsseln. Dadurch ist die Identifikation neuer molekularer Prognosefaktoren möglich. Langfristig könnten sich hieraus neue Konzepte für die Tumorthherapie entwickeln.

Literatur

Costello JF, Fruhwald MC, Smiraglia DJ, Rush LJ, Robertson GP, Gao X, Wright FA, Feramisco JD, Peltomaki P, Lang JC, Schuller DE, Yu L, Bloomfield CD, Caligiuri MA, Yates A, Nishikawa R, Su Huang H, Petrelli NJ, Zhang X, O'Dorisio MS, Held WA, Cavenee WK, Plass C: Aberrant CpG-island methylation has non-random and tumour-type-specific patterns. *Nat Genet.* 24: 132-8, 2000

Harbeck N, Alt U, Berger U, Kates R, Kruger A, Thomssen c, Jänicke F, Graeff H, Schmitt M: Long-term follow-up confirms prognostic impact of PAI-1 and cathepsin D and L in primary breast cancer. *Int J Biol Markers* 15: 79-83, 2000

Ito K, Watanabe K, Nasim S, Sasano H, Sato S, Yajima A, Silverberg SG, Garrett CT: Prognostic significance of p53 overexpression and mutation in endometrial cancer. *Cancer Research* 54: 4667, 1994

Kallioniemi O-P, Kallioniemi D, Rutovitz D, Sudar D, Gray JW, Waldeman F, Pinkel D: Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science* 258: 818-823, 1992

Kiechle M, Jacobsen A, Schwarz-Boeger U, Hederich J, Pfisterer J: Comparative genomic hybridization detects genetic imbalances in primary ovarian carcinomas as correlated with grade of differentiation. *Cancer* 91: 534-540, 2001

Mujoo K, Maneval DC, Anderson SC, Guttermann JU: Adenoviral-mediated p53 tumor suppressor gene therapy of human ovarian carcinomas. *Oncogene* 12: 1617-1623, 1996

Nees M, van Wijngaarden E, Bakos E, Schneider A, Dürst M: Identification of novel molecular markers which correlate with HPV-induced tumor progression. *Oncogene* 16: 2447-58, 1998.

O'Donovan MC, Oefner PJ, Roberts SC, Austin J, Hoogendoorn B, Guy C, Speight G, Upadhyaya M, Sommer SS, McGuffin P: Blind analysis of denaturing high-performance chromato-

graphy as a tool for mutation detection. *Genomics* 52: 44-49, 1998

Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lonning PE, Borresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D: Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406: 747-52, 2000

Pietras RJ, Poen JC, Gallardo D, Wongvipat PN, Lee HJ, Slamon DJ: Monoclonal antibody to HER-2/neureceptor modulates repair of radiation-induced DNA damage and enhances radiosensitivity of human breast cancer cells overexpressing this oncogene. *Cancer Res.* 59: 1347-55, 1999

Schmutzler, R.K., Fimmers, R., Bierhoff, E., Lohmar, B., Homann, A., Speiser, P., Kubista, E., Jaeger, K., Zeillinger, R., Krebs, D., Wiestler, O.D., von Deimling, A.: Association of allelic loss on human chromosomal arms 11q and 16q in sporadic breast cancer. *International Journal of Cancer* 69: 307-311, 1996

Schütze, K. and Lahr, G.: Identification of expressed genes by laser-mediated manipulation of single cells. *Nature Biotech* 16: 737-742, 1998

Thompson, C.B.: Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science* 1995 Mar 10;267: 1456-62 *Science* 267: 1456-1462, 1995

Waha, A., Sturme, C., Kessler, A., Koch, A., Krebs, D., Wiestler, O.D., von Deimling, A., Schmutzler, R.K.: Expression of the ATM gene is significantly reduced in sporadic breast carcinomas. *International Journal of Cancer. International Journal of Cancer* 78: 306-309, 1998

Wick, W., Petersen, I., Schmutzler, R.K., Wolfrath, B., Lenartz, D., Bierhoff, E., Hümmerich, J., Müller, D., Stangl, A.P., Schramm, J., Wiestler, O.D., von Deimling, A.: Evidence for a novel tumor suppressor gene on chromosome 15 associated with progression to a metastatic stage in breast cancer. *Oncogene* 12: 973-978, 1996.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Rita K. Schmutzler
 Universitäts-Frauenklinik
 Sigmund-Freud-Str. 25
 53105 Bonn
 Tel 0228 287 5449
 Fax 0228 287 5446
 rks@uni-bonn.de