

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>I</b>	<b><u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u></b> .....	<b>I</b>
<b>1</b>	<b><u>EINLEITUNG</u></b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b><u>LITERATURÜBERSICHT</u></b> .....	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Milchdrüse der Hündin – Anatomie und Histologie</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2</b>	<b>Milchdrüsentumore der Hündin</b> .....	<b>4</b>
2.2.1	Epidemiologie .....	4
2.2.2	Histopathologische Klassifikation.....	5
2.2.2.1	Epitheliale Tumore.....	6
2.2.2.2	Mesenchymale Tumore .....	7
2.2.2.3	Komplexe und Mischtumore.....	7
2.2.3	Prognose .....	7
2.2.4	Ätiologie.....	8
<b>2.3</b>	<b>Derlin-1</b> .....	<b>11</b>
2.3.1	Derlin-1-Proteinstruktur und Funktion.....	11
2.3.2	Derlin-1-Expression in nicht neoplastischem und neoplastischem Gewebe.....	11
<b>2.4</b>	<b>Transforming Growth Factor-<math>\beta</math> (TGF-<math>\beta</math>)</b> .....	<b>12</b>
2.4.1	TGF- $\beta$ -Proteinstruktur und Funktion .....	12
2.4.2	TGF- $\beta$ -Expression in nicht neoplastischem und neoplastischem Gewebe .....	13
<b>2.5</b>	<b>Latent TGF-<math>\beta</math> binding protein (LTBP)</b> .....	<b>14</b>
2.5.1	LTBP-Proteinstruktur und Funktion .....	14
2.5.2	LTBP-Expression in nicht neoplastischem und neoplastischem Gewebe .....	15
<b>2.6</b>	<b>Cyclin-abhängiger Kinase-Inhibitor 1B (p27)</b> .....	<b>16</b>
2.6.1	p27-Proteinstruktur und Funktion .....	16
2.6.2	p27-Expression in nicht neoplastischem und neoplastischem Gewebe .....	17
<b>2.7</b>	<b>RAD51</b> .....	<b>19</b>
2.7.1	RAD51-Proteinstruktur und Funktion.....	19

2.7.2	RAD51-Expression in nicht neoplastischem und neoplastischem Gewebe.....	20
3	<b><u>ARBEITSHYPOTHESE UND VERSUCHSPLANUNG</u></b> .....	22
4	<b><u>MATERIAL UND METHODEN</u></b> .....	23
4.1	<b>Patientenkollektiv-Probenmaterial</b> .....	23
4.2	<b>Aufbereitung der Gewebeproben und Hämatoxylin-Eosin-Färbung</b> .....	23
4.3	<b>Histopathologische Klassifikation</b> .....	23
4.4	<b>Immunhistochemische Untersuchungen</b> .....	24
4.4.1	Aufbereitung der Proben .....	24
4.4.2	Immunhistochemische Färbung .....	24
4.4.2.1	Verwendete Primärantikörper .....	25
4.4.2.2	Verwendete Sekundärantikörper .....	26
4.4.2.3	ABC-Methode .....	27
4.4.3	Spezifitätskontrollen.....	27
4.4.4	Auswertung der immunhistochemischen Untersuchung.....	28
4.4.4.1	Derlin-1 .....	28
4.4.4.2	TGF- $\beta$ , LTBP-4, p27.....	28
4.4.4.3	RAD51 .....	28
4.4.5	Statistische Auswertung .....	29
5	<b><u>ERGEBNISSE</u></b> .....	31
5.1	<b>Lichtmikroskopische Untersuchung der HE-gefärbten Schnittpräparate</b> .....	31
5.2	<b>Patientenkollektiv</b> .....	32
5.2.1	Rasseverteilung .....	33
5.2.2	Tumorlokalisation .....	34
5.3	<b>Lichtmikroskopische Untersuchung der immunhistochemischen Färbungen</b> .....	35
5.3.1	Derlin-1 .....	35
5.3.2	TGF- $\beta$ .....	38
5.3.3	LTBP-4.....	42
5.3.4	p27.....	46
5.3.5	RAD51 .....	49

5.4	Korrelation des Expressionsniveaus der verschiedenen Proteine .....	52
6	<u>DISKUSSION</u> .....	54
6.1	Derlin-1: Ein Marker der <i>Unfolded protein response</i> ist erhöht exprimiert in malignen caninen Mammatumoren .....	54
6.2	Der Proliferationshemmer TGF- $\beta$ und seinem Bindungsprotein LTBP-4 zeigen eine verminderte Expression in malignen caninen Mammatumoren .....	56
6.3	Expressionsverlust des negativen Zellzyklusregulators p27 in caninen Mammatumoren .....	58
6.4	Erhöhte RAD51-Expression als Marker für genomische Instabilität in caninen Mammatumoren .....	59
7	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u> .....	62
8	<u>SUMMARY</u> .....	64
9	<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u> .....	66
10	<u>TABELLENVERZEICHNIS</u> .....	67
11	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u> .....	69
12	<u>ANHANG</u> .....	85
12.1	Anhang zum Kapitel Material und Methoden .....	85
12.1.1	Tabelle des Untersuchungsmaterials .....	85
12.1.2	Geräte für die Herstellung von Paraffinschnitten .....	88
12.1.3	Verbrauchsmaterialien für die Herstellung von Paraffinschnitten .....	88
12.1.4	Protokoll für die HE-Färbung .....	89
12.1.5	Lösungen für die HE-Färbung .....	89
12.1.6	Protokoll für die immunhistochemische Färbung .....	89
12.1.7	Reagenzien für die immunhistochemische Färbung .....	91
12.1.8	Lösungen und Puffer für die immunhistochemische Färbung .....	92
12.2	Anhang der immunhistochemischen Auswertung .....	94

13	<b><u>DANKSAGUNG</u></b> .....	109
14	<b><u>SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG</u></b> .....	111