



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Identifizierung von überexprimierten Genen des kutanen T-Zell-Lymphoms durch cDNA-Subtraktion nach Zellfraktionierung

Autor: Andreas Lange
Institut / Klinik: Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Klinische Kooperations-einheit für Dermato-Onkologie
Doktorvater: Prof. Dr. S. Eichmüller

In jüngster Zeit wurden verschiedenartige Anstrengungen unternommen, um tumorspezifische Proteine zu identifizieren. Diese Ansätze zielten auf neue Tumormarker, prognostische Faktoren oder Zielstrukturen für innovative Therapieansätze ab. Trotzdem besteht immer noch ein Mangel an tumorspezifischen Molekülen des CTCL, besonders hinsichtlich membrangebundener Proteine.

In dieser Arbeit wurde eine neue Kombination aus SSH und Detergenzfraktionierung von Zellen eingeführt, mit dem Ziel, Gene, die für membrangebundene Proteine kodieren, zu identifizieren. Die Fraktionierung von Zellen mit Digitonin erlaubt es, mRNA vom rauhen endoplasmatischen Retikulum zu gewinnen, und damit eine mRNA-Population, die erstens bevorzugt für membrangebundene Proteine kodiert und zweitens im Translationsprozess befindlich ist.

Fraktionierte mRNA der CTCL-Linie HuT78 und von mononukleären Zellen aus dem peripheren Blut gesunder Spender wurden einer SSH unterzogen, wodurch Sequenzen, die in den Tumorzellen überexprimiert waren, isoliert werden konnten. Im Gegensatz zu Chip-Experimenten können so auch Unterschiede auf niedrigem Niveau detektiert werden.

21 solcher Gene wurden gefunden, darunter GPR137B, FAM62A, NOMO1, Hsp90, Slit-1, IBP-2, TIC2, CLIF, IRAK und Arc. Für diese und mit ihnen im Zusammenhang stehende Gene (PAI-1, uPA), wurde mittels PCR ein Expressionsmuster in verschiedenen CTCL-Arten und Kontrollgeweben erstellt. Die meisten der gefundenen Gene stehen klar im Zusammenhang mit der Etiologie und Pathogenese des CTCL, wurden aber bisher noch nicht in diesem Zusammenhang beschrieben.

Diese Arbeit trägt zu einem besseren Verständnis des CTCL bei. Für die gefundenen Gene besteht zum Teil Aussicht auf eine spätere klinische Anwendung. Im Besonderen sind CLIF, PAI-1 und uPA als mögliche prognostische Faktoren und Slit-1, CLIF, TIC2 und Arc als mögliche Zielstrukturen für neue Therapieansätze des CTCL anzusehen. Zudem dürfte die hier neu etablierte Methode zur Steigerung der Effizienz der SSH und zur Fokussierung auf membrangebundene Proteine auch weiterhin praktische Anwendung erfahren.