



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Serologische Identifizierung von Tumorantigenen des kutanen T-Zell Lymphoms

Autor: Eva Mattern
Institut / Klinik: Klinische Kooperationseinheit für Dermato-Onkologie des DKFZ
Doktorvater: Prof. Dr. S. Eichmüller

Das kutane T-Zell Lymphom gehört in die Gruppe der Non Hodgkin Lymphome. Hauptcharakteristikum ist die primäre Manifestation der entarteten T-Zellen in der Haut. Die Erkrankung schreitet nur langsam fort, ist jedoch mit Ausnahme früher Stadien trotz vielfältiger Therapieoptionen nicht heilbar.

Immunologische Therapien erweitern das Therapiespektrum und können eine Alternative zu den mit starken Nebenwirkungen behafteten bisher verwendeten Therapien sein. Grundvoraussetzung ist das Wissen um tumor-spezifische oder tumor-assoziierte Antigene als Zielstruktur für eine Vakzinierungs- oder Antikörpertherapie.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Suche nach Antigenen des kutanen T-Zell Lymphoms mithilfe der SEREX Methode („serological identification of tumor antigens by recombinant cDNA expression cloning“).

Ausgehend davon, dass in Patientenseren Antikörper gegen den Tumor vorliegen, werden bei der SEREX Methode mit Patientenseren cDNA Banken durchsucht und Antigene detektiert. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die Zelllinie des kutanen T-Zell Lymphoms „SeAx“ mit zwölf Patientenseren vollständig durchsucht und neun unterschiedliche Antigene gefunden (HD-CL-10 bis HD-CL-18). Diese wurden auf ihre serologische Reaktivität mit anderen Patientenseren (sekundärer SEREX) und auf ihr Expressionsmuster in Normal- und Tumorgewebe (RT-PCR) getestet. Vier der gefundenen Strukturen erscheinen als potentielle Antigene für das kutane T-Zell Lymphom geeignet.

Von großem Interesse ist HD-CL-13. Zwei von zwölf Patientenseren enthielten Antikörper gegen HD-CL-13. Er war der einzige Klon, der in Tumorgewebe (2/8) und lediglich in wenigen Kontrollgeweben (6/18) exprimiert wurde. HD-CL-13 entspricht dem Transmembranprotein 126. Membranproteine sind als Oberflächenproteine besonders geeignete Zielstrukturen für immunologische Therapien.

HD-CL-12 entspricht dem 6. Exon des Zinkfingers 195 und fungiert als Transkriptionsfaktor. Vier von zwölf Patienten bildeten Antikörper gegen HD-CL-12. In der vorliegenden Arbeit wurde er in nahezu jedem Kontrollgewebe (14/16) exprimiert, eine Überexpression des Zinkfingers 195 in T-Zellen ist hingegen bereits bekannt. HD-CL-14 führte in drei von zwölf Patienten zur Antikörperbildung. Er wird im Intronbereich eines Transkriptionsfaktors in aktivierten T-Zellen kodiert (NFATC 1) und reguliert zentrale T-Zell Funktionen. Beide Klone sind für die kutanen T-Zell Lymphome von großem Interesse, da sie die gleiche Effektorzelle betreffen. Sie wirken direkt auf die entarteten Zellen des kutanen T-Zell Lymphoms und können als Mediatoren der Tumorgenese verstanden werden.

Gegen HD-CL-11 bildeten drei von zwölf Patienten Antikörper. Der Klon entspricht zu einem großen Teil der PCMT (Prenylcystein-Carboxyl-Methyltransferase). Diese reagiert mit Proteinen, welche ein CAAX Motiv besitzen (u. a. RAS- und G-Proteine) und erfüllt eine Vielzahl von Aufgaben. Durch Hemmung der PCMT kann Zellproliferation verhindert werden. Die PCMT wurde bereits in anderen Tumorentitäten als Onkogen beschrieben. Möglicherweise spielt sie im kutanen T-Zell Lymphom ebenfalls als Onkogen eine Rolle.

HD-CL-10 (Elongationsfaktor 1 α) und HD-CL-15 (ISY 1=Spleißfaktor) reagierten mit wenigen Patientenseren (HD-CL-10: 1/12, HD-CL-15: 2/12) und kamen in vielen Normalgeweben vor. Somit erscheinen sie als Kandidaten für Immuntherapien gegen das kutane T-Zell Lymphom eher ungeeignet. Gegen HD-CL-16 (Cyclophilin A), HD-CL-17 (ribosomale Untereinheit) und HD-CL-18 (chromosomale Sequenz) hatten sich sowohl in Patienten- als auch in Kontrollseren Antikörper gebildet. Sie scheiden somit als Tumor-spezifische Antigene des kutanen T-Zell Lymphoms aus.