



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

Identifizierung und Charakterisierung von Cancer-Retina Antigenen

Autor: Nadine Willner
Institut / Klinik: KKE Dermato-Onkologie, DKFZ Heidelberg
Doktorvater: Prof. Dr. S. Eichmüller

Paraneoplastische Syndrome (PNS) sind definiert als das Auftreten klinischer Symptome, die weder durch den Tumor selbst noch durch Nebeneffekte seiner Metastasierung oder einer Tumortherapie zu erklären sind. Zu diesen PNS zählt auch die seltene Melanom assoziierte Retinopathie (MAR), von der weltweit nur 70 Fälle beschrieben sind und die eng verwandte Krebs assoziierte Retinopathie (CAR), die vor allem bei Patienten mit Lungenkrebs (SCLC) zu finden ist. Während man bei der CAR mittlerweile weiß, dass sie vermutlich durch Autoantikörper oder eine CTL-Antwort gegen Recoverin, ein Protein der visuellen Kaskade, verursacht wird, fehlten bei der MAR bislang ähnliche Untersuchungen, die potentielle Antigene identifizieren und charakterisieren. Bekannt war bei der MAR bislang nur, dass – auf Grund der unterschiedlichen klinischen und histologischen Befunde - eine Immunantwort wohl gegen multiple retinale Antigene induziert wird und bereits Antikörper (AK) gegen zwei Photorezeptorproteine, nämlich Rhodopsin und Transducin, in den Seren von MAR-Patienten detektiert wurden. Auf Grund dieser Beobachtungen wurde die Hypothese entwickelt, dass Proteine, die an der visuellen Kaskade beteiligt sind, als potentielle Antigene in der MAR fungieren könnten.

In zwei transgenen Mausmodellen, MT/Ret^{tg}-Mäuse und HGF^{tg}/Ink4a^{-/-}-Mäuse, wurde die Expression von 8 visuellen Proteinen auf mRNA- und Proteinebene, sowie die serologische AK-Antwort auf diese Proteine, untersucht. Dabei gelang es, die Expression aller visuellen Proteine auf mRNA-Ebene nachzuweisen, die Protein-Expression von Rhodopsin, Phosphodiesterase 6 und Recoverin in Maustumorgewebe aufzuzeigen, sowie der Nachweis von AK gegen Arrestin, Transducin und Recoverin in Mausseren. Diese Daten, vor allem die Häufigkeitsverteilung mRNA > Protein > AK, sind vergleichbar mit den publizierten Daten für die CAR bei Patienten mit SCLC. Unterstützend zu diesen Ergebnissen konnten auch in Melanompatientenserum AK gegen Arrestin, Rhodopsin und Recoverin nachgewiesen werden.

Die Expressions-Analyse in einer Tumorzelllinie und Tumorgewebe eines an MAR erkrankten Patienten ergab die Expression von Arrestin, Transducin und Recoverin sowohl auf mRNA- als auch auf Protein-Ebene, was immunhistologisch verifiziert wurde. Des Weiteren konnten bei 2 der 4 getesteten MAR-Patientenserum AK gegen Transducin und Arrestin mit dem Titer 1:100 detektiert werden, wobei es im Rahmen dieser Arbeit erstmals gelang, AK gegen Arrestin in MAR-Patientenserum nachzuweisen – in einem Patientenserum sogar zeitgleich zusammen mit AK gegen Transducin.

Basierend auf der in dieser Studie präsentierten Ergebnissen wird vorgeschlagen, die in dieser Arbeit untersuchten Photorezeptorproteine als Mitglied einer neuen Gruppe zu klassifizieren, die „cancer-retina antigens“ genannt werden sollen. Dies soll auf Grund der Tatsache geschehen, dass die normale Expression dieser Proteine auf das immunprivilegierte Gewebe der Retina beschränkt ist, die Proteine aber aberrant in Tumorgewebe exprimiert werden und Antigenität, durch den Nachweis von AK gegen einzelne Proteine dieser Klasse und das Vorhandensein von spezifischen T-Zellen für Recoverin, gezeigt werden konnte.

Zusammenfassend lässt sich vermuten, dass ähnlich wie bei der CAR, die MAR sehr wahrscheinlich durch eine Immunantwort induziert wird, die ursprünglich gegen den Tumor gerichtet ist, aber auch retinale Komponenten affektiert und das hauptsächlich die beschriebenen „cancer-retina antigens“ potentielle Antigene darstellen, gegen die diese Immunität gerichtet ist.

Zukünftige Experimente müssen beleuchten, ob Autoantikörper oder T-Zellen oder etwa beide die Ursache für die MAR sind, welche Epitope das Ziel bei der MAR und den anti-Tumor-Antworten darstellen und welche molekularen Mechanismen verantwortlich für dieses PNS sind. Auch der Einsatz von „cancer-retina antigens“ als mögliche serologische Tumormarker bleibt durch weitere klinische Studien zu erforschen.