

Jan Friederichs

Dr. med.

CD24 als P-Selektin-Ligand humaner Tumorzellen: Die Bedeutung des SialylLe^x-Epitops

Geboren am 18.11.1972 in Freiburg im Breisgau

Reifeprüfung am 18.05.1992 in Schönau

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1994 bis SS 2001

Physikum am 17.09.1996 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 27.04.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Tumorimmunologie am Deutschen Krebsforschungszentrum

Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Hans-Peter Altevogt

Adhäsionsmoleküle spielen eine wichtige Rolle bei der Metastasierung von Primärtumoren. CD24 ist ein stark glykosyliertes Membranprotein von 27 Aminosäuren, das über einen GPI-Anker mit der Zellmembran verbunden ist. Konstitutiv wird CD24 von B-Lymphoblasten, B-Lymphozyten und reifen neutrophilen Granulozyten exprimiert, jedoch zeigen neben Neoplasien des hämatopoetischen Systems auch solide Tumoren wie Bronchialkarzinome, Mammakarzinome oder Nierenzellkarzinome eine Reexpression von CD24.

Neben seiner Funktion als Tumorantigen, konnte CD24 kürzlich als Ligand für P-Selektin identifiziert werden. P-Selektin wird von Endothelien und aktivierten Thrombozyten exprimiert und vermittelt das sogenannte Zell-´rolling´, den ersten Schritt der Adhäsionskaskade. Von Tumorzellen exprimiertes CD24 kann ´rolling´ auf Endothelzellen vermitteln, allerdings nur, wenn es mit dem Tetrasaccharid-Epitop SialylLe^x modifiziert ist. Im Rahmen der vorliegenden Dissertation konnte gezeigt werden, daß mit dem SialylLe^x-Epitop modifiziertes CD24 die P-Selektin-abhängige Adhäsion von Tumorzellen an aktivierte Thrombozyten erleichtert. Dies konnte sowohl für die Bindung von Tumorzellen an aktivierte Thrombozyten-Rasen als auch für Thrombozyten in Suspension gezeigt werden. Die verbesserte Adhäsion erwies sich sowohl als CD24- als auch als P-Selektin-spezifisch. Die Auswirkung einer verbesserten CD24/P-Selektin-Interaktion auf den Metastasierungsprozess

konnte in Kurzzeit-Metastasierungsversuchen gezeigt werden. Mit dem SialylLe^x-Epitop modifiziertes CD24 erleichtert die Akkumulation von Tumorzellen in Lungenkapillaren, ein Effekt der sich als CD24- und P-Selektin-abhängig herausstellte. Diese Ergebnisse können sowohl auf eine verbesserte Adhäsion der Tumorzellen an Endothelzellen als auch auf eine verstärkte Bildung von Tumorzell-Thrombozyten-Aggregaten zurückgeführt werden.

Neben seiner Funktion als P-Selektin-Ligand könnte CD24 auch eine Funktion als transmembranes Signalmolekül besitzen, wie es für viele andere GPI-geankerte Moleküle beschrieben ist.

Schlußfolgerung:

In der vorliegenden Dissertation konnte gezeigt werden, daß die Expression von SialylLe^x-modifiziertem CD24 einen Selektionsvorteil für Tumorzellen darstellt, da es Zell-´rolling´ auf Endothelien vermitteln kann und die Bildung von Tumorzell-Thrombozyten-Aggregaten erleichtert. Der derzeitigen Metastasierungstheorie zufolge sind dies Faktoren, die den Metastasierungsprozess fördern und damit die Prognose der Tumorerkrankung verschlechtern.