

Ulrike Anna Liselotte Nuber
Dr. med.

Expression der Gene der Desmocollin-Familie in menschlichen Zellen und Geweben

Geboren am 9.5.1972 in Frankfurt am Main
Reifeprüfung am 21.6.1991
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1991/92 bis WS 1997/98
Physikum am 26.8.1993 an der Universität Freiburg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Baltimore, USA und Heidelberg
Staatsexamen am 26.5.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: DKFZ
Doktorvater: Prof. Dr. med. Wolfgang Kübler

Desmocolline und Desmogleine sind Transmembranglykoproteine vom Cadherin-Typ, die als Bestandteile von Desmosomen die Verbindung benachbarter Zellen vermitteln. Dies geschieht über ihre extrazellulären Abschnitte in einer calciumabhängigen Weise. Intrazellulär stehen sie über desmosomale Plaque-Proteine mit dem Intermediärfilament-Cytoskelett in Verbindung. Es wird dadurch sowohl eine inter- als auch intrazelluläre Ordnung und Stabilität gewährleistet.

In der vorliegenden Arbeit wurde das zelltypspezifische Vorkommen der Desmocollin-Subtypen 1-3 und der jeweiligen Spleißformen a und b untersucht. Der Nachweis auf mRNA-Ebene erfolgte mittels „Northern Blot“-Analyse, Polymerase-Kettenreaktion und RNase-Protektionstest, für Untersuchungen der Proteinsynthese von Dsc1 und Dsc3 wurden monoklonale Antikörper hergestellt.

Expressionsanalysen der zwei durch alternatives Spleißen entstandenen Desmocollin-Formen a und b ergaben, daß beide stets gemeinsam vorkommen. Obwohl das kürzere Protein der Form b im Gegensatz zur Form a nicht bei der Bildung eines desmosomalen Plaques erforderlich ist, weist seine hier erstmals gezeigte generelle Koexistenz auf eine Bedeutung im Zusammenhang mit der funktionellen Form a hin. Diese liegt möglicherweise in der Stabilisation der Form a.

Die Untersuchungen des Vorkommens der Desmocollin-Subtypen in verschiedenen gesunden Geweben, Karzinomen und Zellkulturen zeigten, daß ihre Verteilung von der Komplexität der Gewebeform und dem Differenzierungsgrad epithelialer Zellen abhängig ist. Dsc2 wird in allen Geweben gefunden, die durch Desmosomen verbunden sind, in mesenchymalen Geweben mit desmosomalen Kontakten, in einfachen und spezialisierten Epithelien.

Spezialisiertes Epithel wie mehrschichtiges Plattenepithel exprimiert das DSC2 Gen nur in basisproximalen, weniger differenzierten Zellen.

Im Gegensatz zu Dsc2 kommen Dsc1 und Dsc3 nur in spezialisierten Epithelien vor. Dsc1 findet sich hier in hoch differenzierten, Dsc3 ist sowohl in basalen (weniger differenzierten) als auch suprabasalen (höher differenzierten) Zellen lokalisiert.

Diesem Verteilungsmuster entsprechend sind Tumoren unterschiedlicher Epithelgewebe mit Desmocollin-Subtypen ausgestattet. Adenokarzinome exprimieren z.B. nur DSC2, Plattenepithelkarzinome DSC2 und DSC3.

Am Beispiel von A-431 Zellen wurde gezeigt, daß in Zellen, die mehrere Desmocollin-Subtypen exprimieren, diese gemeinsam in einem Desmosom vorkommen können.

Die gewebe- und zelldifferenzierungsabhängige Verteilung der Desmocolline weist auf zwei mögliche (sich nicht ausschließende) Bedeutungen dieser Zelladhäsionsmoleküle hin.

1. Desmocolline besitzen eine Funktion in Zellsegregations- und Zellsortierungsvorgängen bei der ontogenetischen Entwicklung und der Differenzierung epithelialen Gewebes.
2. Für eine höhere mechanische Stabilität erfordern spezialisierte Epithelien - im Gegensatz zu einfachen Epithelien - neben Dsc2 zusätzlich Dsc3 und Dsc1.

Die im Zusammenhang mit dieser Arbeit hergestellten monoklonalen Antikörper gegen Dsc1 und Dsc3 eignen sich für die Tumordiagnostik und Untersuchungen von blasenbildenden Hauterkrankungen vom Pemphigus-Typ, bei denen u.a. Autoantikörper gegen Desmocollin gebildet werden.