



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

**Zellkinetik und Expression der Apoptose-relevanten Gene *bcl-2*,
p53 und *fas Ligand* in Keimzentrumslymphomen**

Autor: Ursula Wenthe
Institut / Klinik: Pathologisches Institut
Doktormutter: Priv.-Doz. Dr. C. S. Verbeke

Das Keimzentrumslymphom (KZL) ist eines der häufigsten B-Zell Non-Hodgkin Lymphome (NHL), mit einem typischerweise deutlich vermindertem programmierten Zelltod (Apoptose). Man vermutet deswegen Störungen der Apoptoseregulation als eine Ursache der Lymphomgenese. Mit dem Ziel, mehr über die molekularpathologischen Ursachen der KZL zu erfahren, wurden Apoptose, Proliferation und die Expression verschiedener Apoptose-relevanter Proteine in KZL und in Vergleichsfällen mit lymphofollikulären Hyperplasien (LFH) untersucht.

Die Apoptose wurde durch die TUNEL-Methode nachgewiesen, die Proliferation immunhistochemisch durch das Proliferationsantigen Ki67. Als Apoptose-relevante Proteine wurden das anti-apoptotische Bcl-2-Protein, das Tumorsuppressorprotein p53 und das Apoptose-induzierende Fas/ FasLigand (FasL)-System untersucht. Zusätzlich wurde die mRNA-Expression des *fasL*-Gens durch *in situ*-Hybridisierungen (ISH) nachgewiesen. Zur Untersuchung des Mikromilieus der Lymphomzellen in den Keimzentren wurde außerdem das Expressionsprofil der follikulären dendritischen Zellen (FDZ) analysiert, und zwar anhand mehrerer mit diesem Zelltyp assoziierter Proteine. Die FasL-Expression wurde zusätzlich noch durch Immunoblots nachgewiesen. Für einen Teil der KZL-Fälle konnten auch Verlaufsdaten der Erkrankung gesammelt und mit der Zellkinetik und der Bcl-2- bzw. p53-Expression korreliert werden.

Die Analyse der Proliferations- und Apoptoseaktivität ergab in den KZL vor allem in den neoplastischen Follikeln eine erniedrigte Zellkinetik, allerdings mit einer weiten Streuung. Eine Bcl-2-Überexpression konnte in einem Großteil der KZL festgestellt werden, wobei hier eine mäßig stringente Korrelation zwischen hoher Bcl-2-Expression und niedriger Apoptose vorlag. In etwa 1/5 der KZL-Fälle wurde jedoch ein annähernd LFH-ähnliches Bcl-2-Expressionsverhalten gefunden, was vor allem diagnostisch von Interesse ist. Knapp die Hälfte der KZL wies eine leichte p53-Überexpression ohne Korrelationen zur Zellkinetik auf, was auf mögliche Störungen der afferenten Signalwege von p53 hindeutet. Die Analyse der Überlebensdaten von 31 Fällen von KZL ergab eine schwache Korrelation zwischen einer erhöhten Apoptoseaktivität und einer längeren Rezidiv-freien Zeit. Abgesehen hiervon lag kein Zusammenhang der Zellkinetik- und Expressionswerte mit den Überlebensdaten vor.

Bei der Untersuchung der Expression der FDZ-assoziierten Proteine zeigte sich, daß diese in fast 3/4 der KZL-Fälle gestört war oder fehlte. Das dadurch entstehende aberrante Mikromilieu der neoplastischen Follikel kann durchaus zum gestörten Wachstums- und Expressionsverhalten der KZL beitragen. FasL wurde sowohl von FDZ exprimiert als auch von einigen - häufig follikulär liegenden - Centroblasten-ähnlichen Zellen. Das in allen Fällen mit LFH bestehende FDZ-spezifische Expressionsmuster fehlt allerdings in gut 60 % der KZL. Knapp die Hälfte der Lymphome wies zudem eine verstärkte FasL-Expression in Gruppen von Blastenzellen auf. In etwa der Hälfte der KZL lag somit eine Störung der FasL-Expression vor. Die Bedeutung des Fas/ FasL-Systems für die B-Zellentwicklung ist noch nicht geklärt. Eine gestörte FasL-Expression in KZL könnte jedoch sowohl die B-Zell-Apoptose in den Keimzentren inhibieren als auch einen Schutz neoplastischer B-Zellen vor zytotoxischen Zellen des Immunsystems bewirken.

Der Gesamteindruck der Analyse der Zellkinetik, der verschiedenen Proteinexpressionen und des Mikromilieus in KZL sowie der Verlauf der Überlebensdaten der Patienten vermitteln ein heterogenes Bild dieser histomorphologisch einheitlich erscheinenden Lymphomgruppe. Eine weitergehende Klärung der Bedeutung des aberranten Mikromilieus und der gestörten FasL-Expression in vielen KZL ist möglicherweise von großem therapeutischen sowie prognostischem Interesse.