



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

**Identifikation und Charakterisierung von kutanen T-Zell-Lymphom
assoziierten Tumorantigenen**

Autor: Daniela Thiel
Institut / Klinik: Hautklinik
Doktorvater: Prof. Dr. D. Schadendorf

Das kutane T-Zell Lymphom (CTCL) ist ein Non-Hodgkin Lymphom, mit Primärmanifestation in der Haut. Es handelt sich um ein klinisch und histologisch heterogenes Spektrum lympho-proliferativer Neoplasien, das von T-Lymphozyten (meist CD4⁺) ausgeht. Insgesamt sind die zur Verfügung stehenden Therapien nur palliativ, wobei die frühen Stadien relativ erfolgreich zu behandeln sind. Bei einigen Tumoren zeigen Vakzinierungen mit tumorspezifischen Peptiden zur Stärkung der zytotoxischen Effektormechanismen des Immunsystems erste Erfolge. Solche Immunisierungsstrategien werden nun auch für das CTCL diskutiert. Dafür ist die Kenntnis von tumorspezifischen Antigenen als Zielstruktur notwendig.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die in E.coli exprimierten Proteine von 2 verschiedenen cDNA-Phagenbanken jeweils mit Seren von Patienten, die am CTCL erkrankt waren, durchsucht.

Das erste isolierte Antigen, 89-1, stellte sich als Splicing-Variante eines größeren Genkomplexes heraus, von dem 7 weitere Varianten mittels DNA-Hybridisierung identifiziert wurden. Mit Hilfe publizierter genomischer Sequenzdaten konnte die Exon/Intron Struktur aufgeklärt werden, und 2 weitere beschriebene mRNAs (KIAA1105 und RAP140) diesem Komplex zugeordnet werden. Die humorale Reaktivität wurde gegen alle isolierten Varianten getestet, wobei sich der ursprüngliche Klon als der immunogenste herausstellte (55%, N=22). Während die RT-PCR mit den 89-1 spezifischen Primern auch 80% der Kontrollgewebe eine positive Reaktion zeigte, wurden im Northern Blot eine Reihe von Banden markiert, von denen zwei nur in immunprivilegierten Geweben und in CTCL-Zelllinien zu finden waren. Die zugehörigen mRNAs könnten als immun-therapeutische Zielstrukturen interessant sein.

Zusätzlich wurden aus einer Phagenbank, deren cDNA aus mehreren kutanen Lymphomen und 4 verschiedenen CTCL Zelllinien hergestellt wurde, 4 verschiedene Antigene isoliert (L14-2, L15-7, Li9-1 und Li9-4). Die Antigene wurden ebenso wie 89-1 genauer auf ihre Reaktivität mit anderen Tumor- und Normalseren und auf ihre Gewebeverteilung auf mRNA-Ebene mittels RT-PCR hin untersucht. Da außer L14-2 kein Antigen mit Antikörpern aus Kontroll-Seren reagierte, sind die anderen interessante Kandidaten für die Verwendung als Tumor-Marker. Die RT-PCR Analyse zeigte für L15-7 eine 53%ige und für L14-2 eine 65%ige Expression in Normalgeweben, während Li9-1 und Li9-4 nahezu ubiquitär exprimiert waren. Nach den Datenbank-Analysen zeigten vier der Klone Ähnlichkeiten zu bereits beschriebenen Genen: L15-7 zu KIAA0555 und Li9-1 und Li9-4 haben Homologien zu Isoenzymen der IP3-Phosphatase und der retinalen short-chain Dehydrogenase/Reduktase. Bis auf Li9-4 weisen alle kodierenden Abschnitte der cDNA-Inserts Unterschiede zur veröffentlichten Sequenz auf.

In der vorliegenden Dissertationsschrift konnten 5 neue Tumor-assoziierte Antigene des CTCL isoliert und charakterisiert werden, die als Marker und nach weiteren Untersuchungen eventuell auch als Zielstruktur für eine Immuntherapie des CTCLs dienen könnten.