

Kathrin Dellas-Kloor
Dr. med.

Identifizierung und Charakterisierung eines in epithelialen Malignomen des Ovars erhöht exprimierten Gens

Geboren am 15. 07. 1972 in Lutherstadt Eisleben
Reifeprüfung am 28. 6. 1991 in Lutherstadt Eisleben
Studiengang der Fachrichtung Humanmedizin vom SS 1993 bis SS 2000
Physikum am 29. 9. 1995 an der Georg-August-Universität Göttingen
Klinisches Studium in Göttingen
Praktisches Jahr in Göttingen, Paris/Frankreich, New Haven/USA, St. Gallen/Schweiz
Staatsexamen am 11. 05. 2000 an der Georg-August-Universität Göttingen
Promotionsfach: Frauenheilkunde
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Dr. h. c. Gunther Bastert

Das Ovarialkarzinom ist eine vom Oberflächenepithel des Ovars ausgehende Neoplasie und die häufigste Entität der malignen Ovarialtumoren. Es ist das dritthäufigste Malignom des weiblichen Genitale mit der höchsten Mortalität. Ursache hierfür ist die häufig späte Diagnosestellung, die im Fehlen von charakteristischen Frühsymptomen und spezifischen Markern begründet liegt. Dies erfordert die Identifikation neuer spezifischer und sensitiver diagnostischer Marker, die eine Diagnosefindung in frühen Stadien ermöglichen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, differenziell exprimierte Gene zwischen einem Borderline-Tumor, der als Modell eines Ovarialmalignoms mit vergleichsweise wenigen Veränderungen in der Genexpression verwendet wurde, und einem entsprechenden epithelialen Normalgewebe zu identifizieren. Als Referenzgewebe diente nicht-tumoröses Tubenepithel aus dem Bereich des Infundibulum tubae uterinae, da normales ovarielles Epithel der Patientin aufgrund regressiver Veränderungen nicht zur Verfügung stand. Infundibulum und Ovar weisen embryologisch eine sehr ähnliche Entwicklung und ein nahezu identisches Expressionsprofil auf. Durch den Vergleich der Genexpression mit dem Verfahren des Differential Display in Tumorgewebe und Normalepithel gelang es, ein differenziell exprimiertes Gen, DHHC1, zu identifizieren, das an der Initiation und Progression epithelialer Ovarialmalignome beteiligt sein könnte. Der Expressionsunterschied wurde durch quantitative und semiquantitative PCR mit genspezifischen Primern bei der Patientin mit Borderline-Tumor, vier Patientinnen mit Ovarialkarzinom und acht Ovarialkarzinomzelllinien verifiziert. Eine in-situ-Hybridisierung mit einer DHHC1-spezifischen Sonde von Gewebeschnitten eines Ovarialkarzinoms, normalen ovariellen Oberflächenepithels und normalen Tubenepithels bestätigte die Überexpression von DHHC1 in Karzinomzellen. Das DHHC1-Gen umfasst 7 Exons, das translatierte Produkt 299 Aminosäurereste. Für das kodierte Protein sind vier Transmembran-Domänen, ein modifiziertes Zink-Finger-Motiv und eine hoch konservierte cysteinreiche DHHC-Domäne vorhergesagt. Die Funktion der identifizierten DHHC-Domäne ist unbekannt. Das DHHC1-Gen ist auf dem kurzen Arm von Chromosom 3 (Region 3p21.31-p21.32) lokalisiert. Von 3p21 sind zahlreiche genetische Veränderungen von Tumorsuppressorgenen, Onkogenen und Wachstumsfaktoren beschrieben, die mit der Entstehung epithelialer Malignome assoziiert sind. Welche Rolle DHHC1 in der Karzinogenese ovarieller Neoplasien spielt, ist bis jetzt unbekannt, möglicherweise besitzt es eigenes onkogenes Potenzial. Beim Europäischen Patentamt wurde ein Antrag auf Erteilung eines europäischen Patents zur Verwendung des DHHC1-Proteins als diagnostischer Marker gestellt (EPA 02 005 445.8).