

Myriam Ariathni Polychronidis

Dr. sc. hum.

Differentielle Genexpression beim kutanen Melanom

Geboren am 28.09.1973 in Athen

Reifeprüfung am 14.05.1993 in Rottenburg am Neckar

Studiengang der Fachrichtung Pharmazie vom SS 1994 bis WS 1998/1999

1. Staatsexamen am 05.09.1996 an der Universität Heidelberg

2. Staatsexamen am 13.04.1999 an der Universität Heidelberg

Praktisches Jahr in der Löwen-Apotheke in Mannheim

3. Staatsexamen 15.06.2000 am Regierungspräsidium in Stuttgart

Promotionsfach: Dermatologie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. M. Deichmann

Das Melanom, ein von Melanozyten ausgehendes Malignom, ist für 90% der Mortalität an Hautkrebs verantwortlich mit deutlich ansteigender Inzidenz in den letzten Jahrzehnten. Um Entstehung und Progression dieses Tumors auf molekularer Ebene besser zu verstehen, untersuchten wir in der vorliegenden Arbeit differentielle Genexpression in Melanom-Primärtumoren, -Metastasen und Nävuszellnävi (NZN), aus denen Melanome entstehen können.

Unter Anwendung der SSH-Subtraktionsmethode identifizierten wir *HSP73* und *HLA-DR* als hoch exprimierte Gene in Melanom-Primärtumoren im Vergleich zu NZNs. Zudem fanden wir erhöhte Expression von *Syntenin* in Melanom-Metastasen im Vergleich zu Melanom-Primärtumoren. In nachfolgend durchgeführten cDNA-Southern Blots erwiesen sich diese Ergebnisse als repräsentativ für weitere unabhängige Melanom- und NZN-Gewebeproben.

Auf Protein-Ebene zeigte sich in immunhistochemischen Experimenten eine statistisch signifikante Überexpression von HSP73 in Melanom-Metastasen im Vergleich zu NZNs. Melanom-Metastasen zeigten im Vergleich zu Melanom-Primärtumoren mit nachfolgender Metastasierung tendenziell einen höheren Anteil

HSP73-positiver Zellen, was jedoch aufgrund der begrenzten Fallzahl keine statistische Signifikanz erreichte. Der Anteil Syntenin-positiver Zellen zeigte sich in Melanom-Metastasen statistisch signifikant erhöht im Vergleich zu NZN und Melanom-Primärtumoren ohne nachfolgende Metastasierung.

Um die beim Melanom identifizierten Gene auf differentielle Genexpression auch anderer humaner Tumoren zu untersuchen, wurden Analysen mit "Matched Tumor/Normal Expression Arrays" durchgeführt, in denen sich eine statistisch signifikant gesteigerte *HSP73*-Expression in Adenokarzinomen des Magens und in Uteruskarzinomen fand. Für *HLA-DR* zeigte sich eine erhöhte Expression in Mamma- und Uteruskarzinomen, und für Syntenin fanden wir eine statistisch signifikant erhöhte Transkriptionsrate in Adenokarzinomen des Magens.

HSP73 ist bekanntermaßen an der Regulation von Faltung, Zusammenbau und Degradierung von Proteinen beteiligt und schützt zelluläre Proteine vor zellulärem Stress wie z. B. Hitze, Hypoxie, pH-Wert-Veränderungen oder Glucose-Mangel. Da die genannten Stressesstimuli durch Ischämie auch bei Tumorzellen vorkommen, wären Tumoren mit einer gesteigerten HSP73-Expression gegen zellschädigende Faktoren geschützt.

Im Gegensatz zu soliden Tumoren ist die *in vivo* Expression von HLA-DR in Melanom-Zellen in der Literatur als prognostisch ungünstig beschrieben. Es wird vermutet, dass HLA-DR-positive Melanom-Zellen die Immunantwort supprimieren, indem sie mit den immunogenen Epitopen, die in Assoziation mit HLA-DR Molekülen präsentiert werden, die T-Zell Rezeptoren aktivierter T-Zellen blockieren.

Syntenin ist ein Protein mit PDZ-Domänen, das ein Gerüst für die Zusammensetzung von Multiprotein-Signal-Komplexen bildet und hierdurch die Gruppierung von Oberflächen-Rezeptormolekülen beeinflusst. Zusätzlich wird eine Beteiligung von Syntenin bei der Zelladhäsion vermutet. Weitere Untersuchungen im Hinblick auf Funktion und Regulationsmechanismen werden zeigen, ob die Expression von *HSP73*, *HLA-DR* oder *Syntenin* zur Progression des Melanoms beiträgt.

