

Kemal Marc Akat  
Dr. med.

## **Molekulare Charakterisierung von Desmosomen und einer neuen Zellverbindung in humanen Meningen und Meningeomen**

Geboren am 23.10.1976  
Reifeprüfung am 12.06. 1996 in Bensheim  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 97/98 bis WS2003/04  
Physikum am 13.09.1999 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg  
Staatsexamen am 28.06.2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)  
Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Kartenbeck

Die molekulare Zusammensetzung der Desmosomen in humanen Meningen, Meningeomen und davon abgeleiteten Zelllinien unterscheidet sich mit Ausnahme des *armadillo*-Proteins Plakophilin 3 nicht von den Desmosomen einschichtiger Epithelien. Ihre grundsätzliche molekulare Zusammensetzung besteht aus Desmoplakin I und II, Plakoglobin, Plakophilin 2, Desmocollin 2a und 2b und Desmoglein 2. Das entspricht den Desmosomen der Hepatozyten, die als einzige Epithelien ebenfalls kein PP3 besitzen.

Zusätzlich synthetisieren die juxtaduralen Zellschichten der Leptomeninge Dsc3a und Dsc3b. Das weist auf Differenzierungsprozesse hin, die sonst nur in mehrschichtigen Epithelien vorkommen und grenzt alle Desmosomen-besitzenden, leptomeningealen Zellen von gewöhnlichen Fibroblasten ab.

Der Begriff Leptomeninge lässt sich molekular definieren und schließt in dieser Form die Zellen des mehrschichtigen Zellverbands am Übergang von Dura mater zum Subarachnoidalraum, die Zellen des Subarachnoidalraums selbst und die Zellen der Pia mater, inklusive der in das Nervengewebe eindringenden Anteile, ein.

Meningeome besitzen die gleiche molekulare Komposition ihrer Desmosomen wie nichtneoplastische Hirnhaut und sie synthetisieren keine desmosomalen Proteine, die nicht auch in normalen Meningen vorkommen. Allerdings zeigt sich eine größere Heterogenität in der Stöchiometrie der einzelnen Proteine, die auch die sogenannten konstitutiven desmosomalen Proteine betrifft. Diese Heterogenität und auch das Vorkommen von Dsc3a/b sind keine geeigneten Leitproteine für prognostische Aussagen und Tumorgrading und möglicherweise auf regressive Veränderungen zurückzuführen.

Konsequenterweise können alle in Meningen vorkommenden desmosomalen Proteine für die Diagnostik von Meningeomen verwendet werden. Da viele der etablierten anti-desmosomalen Antikörper paraffinlöslich sind, ist auch der Einsatz in der Routinediagnostik ohne weiteres möglich. Das Fehlen eines der normalerweise vorkommenden desmosomalen Proteine schließt die Diagnose eines Meningeoms nicht aus, da in Meningeomen zumindest in einzelnen Arealen auch konstitutive desmosomale Proteine fehlen können.

Die Kombination von Dsc3a/b mit Vimentin ist unter den menschlichen Geweben einzigartig und ihr gemeinsames, in Desmosomen lokalisiertes Vorkommen in einem Tumor bedeutet automatisch die Diagnose eines Meningeoms. Besonders hilfreich kann dies in Fällen ektopischer Meningeome sein.

Der epitheliale Charakter der meningealen Desmosomen, das regelmäßige Vorkommen von Zytokeratinen in einigen Meningeomen, vor allem vom sekretorischen Typ, und die vorübergehende Synthese von Zytokeratinen in fetalen humanen Meningen unterstützen zusammen mit den Ergebnissen bei anderen Spezies eine epitheliale Histogenese der Meningen. Diese zeigt

sich auch in epithelialen Differenzierungen wie der Ausbildung von Psammom-Körper. Die Zelllinie HBL-52 ist eine Meningeomzelllinie, deren desmosomale Zusammensetzung sich nicht von ihrem Ursprungsgewebe unterscheidet. Heterogenitäten der konstitutiven desmosomalen Proteine, wie in Meningeomen beobachtet, finden sich hier nicht, sondern betreffen nur Dsc3a/b. HBL-52 bietet eine gute Möglichkeit Meningeomzellen in vitro zu untersuchen. Bei der Charakterisierung weiterer Zellverbindungen in Meningen, Meningeomen und der Meningeomzelllinie HBL-52 konnte über den Nachweis von E- bzw. N-Cadherin,  $\alpha$ -Catenin,  $\beta$ -Catenin, p120 und Plakoglobin eine Adhaerens-Verbindung nachgewiesen werden, die sich aber wegen des zusätzlichen Vorkommens von Plakophilin 2 von den „intermediate-junctions“ der Epithelien unterscheidet. Ultrastrukturell sind diese Verbindungen lange bekannt und in der Literatur sowohl den Desmosomen als auch anderen Zellverbindungen zugeordnet worden. Eine morphologische Besonderheit dieser Zell-Zell-Kontakte ist, dass sie nicht nur Zellkontakte zwischen zwei benachbarten Zellen, sondern häufig auch charakteristische trizelluläre Kontaktstellen ausbilden. Diese Zellverbindungen sind in menschlichen Geweben in dieser molekularen Zusammensetzung bisher unbekannt und bieten weitere diagnostische Möglichkeiten. Für diese neue Zellverbindung wird hier der Name *Junctio meningealis* („meningeal junction“, MJ) vorgeschlagen.