

Maria Therese Rafael
Dr.med.

Immunhistologische Untersuchung der Expression des Aktin-bündelnden Proteins L-Plastin in nicht-hämatopoetischen humanen Tumoren: Vergleich mit Tumorstadium und Metastasierungsstatus

Promotionsfach: Immunologie
Doktormutter: Priv.-Doz. Dr. med. Y. Samstag

L-Plastin ist ein Aktin-bündelndes Protein, das vor allem in Leukozyten gebildet wird und an Serin-Resten in der N-terminalen Kopf-Domäne phosphoryliert werden kann. Obwohl seine genaue Funktion bisher nicht bekannt ist, wird ihm eine Rolle bei der β_2 - und β_3 -Integrin-vermittelten Adhärenz zugeschrieben. Seine Anreicherung in Zellausstülpungen und fokalen Adhäsionskomplexen (Podosomen) lässt vermuten, dass es an der Zellfortbewegung beteiligt ist. L-Plastin wurde ebenfalls in einigen Tumorzelllinien und -geweben nachgewiesen, wobei eine mögliche Korrelation zwischen L-Plastin-Expression und Malignität bzw. Tumorstadium sowie Metastasierung diskutiert wurde. Da die Aussagen in der Literatur hierzu widersprüchlich waren, sollte in dieser Arbeit die L-Plastin-Expression mittels Immunhistochemie in verschiedenen malignen und benignen Geweben untersucht werden. Der Fokus lag dabei insbesondere auf melanozytären Hauttumoren, da für diese Tumorentitäten noch keine Untersuchungen vorlagen. Zur Durchführung dieser Experimente musste zuerst aus mehreren zur Verfügung stehenden Antikörpern ein Antikörper ermittelt werden, der phosphoryliertes und unphosphoryliertes L-Plastin spezifisch erkennt. Danach wurde getestet, ob der L-Plastin-spezifische Antikörper an Paraffin-Schnitten mittels der APAAP-Färbemethode eingesetzt werden kann und welche Konzentrationen des Antikörpers zur Detektion von L-Plastin benötigt werden. Anschließend konnte der Antikörper zur Färbung der verschiedenen Tumorgewebe eingesetzt werden. Angefärbt wurden 62 Präparate von malignen Melanomen, 13 Melanom-Metastasen und 50 benigne melanozytäre Hauttumoren. Bei 25,81% der malignen Melanome wurde eine Expression von L-Plastin festgestellt. Eine retrospektive Unterteilung der Melanome in Tumorstadien, Invasionstiefen und Metastasierungsstatus konnte jedoch keine Korrelation zwischen L-Plastin-Expression und Tumorstadium bzw. Metastasierung aufzeigen. Die Melanom-Metastasen waren nicht signifikant häufiger L-Plastin-positiv als die Primärtumoren. Interessanterweise exprimierten auch 8% der benignen Hauttumoren L-Plastin. Dennoch war die Anzahl der L-Plastin-positiven Melanome signifikant höher als die Anzahl der L-Plastin-positiven benignen Tumoren.

Anfärbungen von Tumor- und Metastasengewebe gastrointestinalen Ursprungs (Pankreas, Magen, Gallenblase, ovarielle Metastasen) führten ebenfalls zu dem Ergebnis, dass in malignen Tumorzellen eine Expression von L-Plastin auftreten kann, jedoch keine Korrelation bezüglich Tumorstadium und Metastasierung festzustellen ist.

Bei Geweben, die einer Regulation durch Geschlechtshormone unterliegen (Prostata, Brust, Ovar, Endometrium) stellte sich heraus, dass sowohl bei den malignen als auch bei den benignen Geweben eine hohe Anzahl an Präparaten L-Plastin exprimierten. Auch hier bestand kein Zusammenhang mit Tumorstadium und Metastasierung.

Zusammenfassend konnte an den in dieser Arbeit verwendeten verschiedenen benignen und malignen Geweben gezeigt werden, dass es bei einigen Tumoren unterschiedlichen Ursprungs zu einer L-Plastin-Expression kam. Die Tatsache, dass, wie hier bei malignen Melanomen gezeigt, die Zahl der L-Plastin-positiven malignen Tumoren signifikant höher war, als die der L-Plastin-positiven benignen Tumoren, zeigt, dass L-Plastin-Expression ein Hinweis auf Malignität des Tumors sein kann. Diese Aussage trifft allerdings nicht auf Gewebe zu, deren Zellen der Regulation durch Geschlechtshormone unterliegen. Darüber hinaus konnte bei den untersuchten Geweben keine Korrelation zwischen L-Plastin-Expression und Tumorstadium bzw. -progression nachgewiesen werden.