

Irina Wittmann

Dr. med.

**Expressionsmuster von zellzyklusassoziierten Genprodukten in synovialen Stroma- und Deckzellen in Abhängigkeit von Proliferationsphasen bei rheumatoider Arthritis.**

Geboren in Alma-Ata(Kasachstan)

Staatsexamen am 14.04.1997 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie

Referentin: Frau Prof. Irina Berger

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronische systemische entzündliche Erkrankung, die sich durch einen schubartigen Verlauf und eine progressive Destruktion der betroffenen Gelenke und Weichteile kennzeichnet. Eine zentrale Rolle in der Gelenkzerstörung spielen die synoviale Hyperplasie und die Proliferation der synovialen Zellen.

Ziel der Doktorarbeit war eine Bestimmung des Expressionsprofils der zellzyklusabhängigen Proteine in synovialen Deckzellen und synovialen Fibroblasten in der aktiv-proliferativen Phase der RA und in der Remissionsphase der Erkrankung.

Untersuchungsmethoden:

Einen Hauptanteil der Arbeit nimmt die immunhistochemische Untersuchung der synovialen Gewebeproben von 20 Patienten in der aktiv-proliferativen Phase der RA und 28 Patienten in der Remissionsphase der Erkrankung in Bezug auf die Expression von p53, p63, p21, p27, p16, Zyklin D1, CDK4, RB und E2F. Zusätzlich wurde Ki67-Proliferationsmarker analysiert. Darüber hinaus wurden durchflusszytometrische DNA-Untersuchungen der Zellzyklusphasen sowie Mikroarray-Gewebeuntersuchungen durchgeführt.

Ergebnisse der morphologischen Untersuchungen wurden in Anbetracht der klinischen Daten statistisch ausgewertet.

Ergebnisse:

In der proliferativ-aktiven Phase der RA zeigte sich eine erhöhte Expression von p53, p21, p27, ZyklinD1, RB, CDK4 und E2F sowohl in den synovialen Deckzellen als auch in den Stromazellen. In der Remissionsphase der Erkrankung beschränkte sich dieser Befund auf die synoviale Deckzellen. Die Mehrzahl dieser Zellen befand sich in der G0-Phase. Die Ki-67 Proliferationsraten betragen maximal 10% der Synovialzellen.

Schlussfolgerung:

Eine erhöhte Expression zellzyklusassoziierter Proteine in der Synovialmembran konnte sowohl in der proliferativ-aktiven Phase der RA als auch in der Remissionsphase der Krankheit nachgewiesen werden.

Die Unterschiede der räumlichen Expressionsmuster der an dem p53 Signalweg beteiligten Proteine bei der RA in der Remissionsphase im Vergleich zu denen in der aktiv-proliferativen Phase reflektiert den schubweisen Verlauf RA-bedingter morphologischer Veränderungen und stützt nach unserer Ansicht das Konzept einer adaptiven Rolle des p53-Signalwegs bei der rheumatoiden Arthritis.