



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Die differentielle Expression der Gene TWIST, TRIM, CD28 und GS3955 bei primär kutanen T-Zell-Lymphomen

Autor: Ariane Feistkorn
Institut / Klinik: Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. E. Dippel

Das vorrangige Ziel dieser Dissertationsarbeit war die Identifizierung von Genen, die selektiv in malignen Zellen von Sézary-Patienten (PSé) differentiell exprimiert werden und potentielle diagnostische Marker für das Sézary Syndrom (SS) darstellen. Das SS ist eine leukämische Form der primär kutanen T-Zell-Lymphome (CTCL), einer heterogenen Gruppe niedrigmaligner Non-Hodgkin-Lymphome mit einer primären Manifestation an der Haut.

Im Vorfeld dieser Arbeit konnte die Überexpression der vier Gene TWIST, TRIM, CD28 und GS3955 in Proben von PSé durch die vergleichende Genexpressionsanalyse unter Verwendung der Mikroarraytechnik identifiziert werden. Aufgabe der vorliegenden Dissertationsarbeit war es, mit Hilfe von qualitativen RT-PCRs und quantitativen Real Time-PCRs diese Daten auf der mRNA-Ebene bei einem größeren Patientenkollektiv zu überprüfen. Die Expression auf der Proteinebene wurde zudem für das Gen TRIM durch die Immunhistologie und für das Gen CD28 durch eine FACS-Analyse untersucht.

Das Gen TWIST zeigte in der RT-PCR und in der Real Time-PCR eine selektive Expression in den Proben der PSé ohne den Nachweis einer Expression des Gens in den Proben der Vergleichsgruppen der gesunden Kontrollen, Mycosis fungoides (MF)-Patienten, Patienten mit entzündlichen Hauterkrankungen und Zelllinien. Durch die selektive Expression von TWIST in den Proben der PSé ermöglicht dieses Gen die eindeutige Differenzierung des SS von der MF und von benignen Hauterkrankungen für die untersuchte Stichprobe.

Die Gene TRIM und CD28 zeigten sich in der RT-PCR stärker exprimiert in den Proben der PSé als in den Proben der gesunden Kontrollen. Die statistische Analyse der Ergebnisse der Real Time-PCR ergab signifikant höhere Expressionswerte der beiden Gene in den Proben der PSé als in den Proben der Vergleichsgruppen. Die immunhistologische Untersuchung von TRIM zeigte eine selektive Expression des Gens auf der Proteinebene in Hautproben von Patienten mit CTCL. Die FACS-Analyse für das Gen CD28 bestätigte die differentielle Expression des Gens auf Blutzellen eines PSé im Vergleich zu einer gesunden Kontrolle. TRIM und CD28 sind somit für die untersuchte Patientenstichprobe geeignete Marker zur Unterscheidung des SS von der MF sowie von benignen Hauterkrankungen.

Das Gen GS3955 zeigte in der RT-PCR keine stärkere Expression in den Proben der PSé und in der Real Time-PCR nur graduelle Expressionsunterschiede in den Proben der PSé verglichen mit den Proben der anderen Gruppen. GS3955 ist als Gen zu bewerten, das keine zuverlässige Differenzierung zwischen CTCL und benignen Hauterkrankungen ermöglicht.

Insgesamt konnten mit den vorliegenden Ergebnissen drei Gene identifiziert werden, die potentielle serologische und zelluläre diagnostische Marker verschiedener Güte für das Sézary Syndrom darstellen. Die selektive Expression des Gens TWIST bedeutet eine gute Eignung dieses Gens als diagnostischer Marker für das SS. Die Immunhistologie des Gens TRIM und die FACS-Analyse des Gens CD28 unterstreichen die Daten der differentiellen mRNA-Expression in CTCL und benignen Hauterkrankungen für die beiden Gene. Ausblicke sind die Verwendung der differentiell exprimierten Gene als diagnostische Marker und der potentielle Einsatz für die Bereiche klinische Verlaufparameter und therapeutische Zielproteine. Hier müssen jedoch weitere Daten an größeren Patientenkollektiven generiert werden.