

Markus Quintela Schneider
Dr. med

Expression von CD44 auf malignen Melanomen, Nierenzellkarzinomen und während der Ontogenese

Geboren am 29.01.1970 in Eschwege

Reifeprüfung am 18.05.1989

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1991 bis WS 1998/99

Physikum am 18.08.1993 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg und Chicago

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 24.11.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Doktorvater: Prof. Dr. med. W. Tilgen

In einer ganzen Reihe von humanen Tumoren wurde die Korrelation zwischen der Expression von Spleißvarianten des Adhäsionsmoleküls CD44 (CD44v) und der Tumorprogression beschrieben. In der vorliegenden Arbeit wurde das Expressionmuster von CD44v auf Naevi, primären Melanomen und auf Haut- und Lymphknotenmetastasen, Nierenzellcarinomen und während der Rattenontogenese untersucht. Arbeitshypothese bei den Untersuchungen war die Annahme, daß Tumoren im Rahmen ihrer Malignisierung nicht zufälligen Prozessen unterworfen sind, sondern sich physiologischer Programme bedienen, um z.B. zu metastasieren. Deshalb wurde im zweiten Teil der Arbeit die physiologische Expression von CD44v während der Rattenontogenese untersucht.

Die Gewebe wurden bezüglich ihrer Expression von CD44s und von den Varianten v5, v6, v7, v7-v8 und v10 mittels Immunhistochemie, FACS, Western-Blot, RT-PCR und Southern-Blot untersucht. Melanozyten exprimieren keinerlei variante Isoformen von CD44. Naevi jedoch und primäre Melanome, sowie Metastasen exprimieren in unterschiedlichem Maße und Stärke CD44v5, -v6, -v7-v8 und -v10. Im Vergleich zu Naevi ist die Expression von Exon v10 auf sehr dicken primären Tumoren und auf Hautmetastasen hochreguliert. Lymphknotenmetastasen zeigen eine erhöhte Expression von Exon -v5. Die Expression von CD44 auf Melanomzelllinien zeigte kein einheitliches Muster.

Ein Zusammenhang zwischen der Expression von CD44v und einer malignen Transformation oder Tumorprogression konnte nicht gezeigt werden. Betrachtet man jedoch die Funktion einzelner Isoformen, ist es möglich einen Zusammenhang zwischen der hochregulierten Expression von CD44v5 einerseits und der Lymphknotenmetastasierung andererseits, bzw. zwischen der hochregulierten Expression von CD44v10 und der Metastasierung in die Haut herzustellen.

Die Untersuchung der physiologischen Expression während der Rattenontogenese ergab, daß CD44s auf den Zellen aller drei Keimblätter exprimiert wird. Die Expression von CD44v6

während der Ontogenese wird zuerst gesehen im Hautgewebe und Darm. Hinzu kamen die Expression im Thymus und der Glandula submandibularis. Ein Vergleich zwischen den Ergebnissen der Western-Blot und den immunhistologischen Untersuchungen ergibt, daß die temporäre Expression von CD44-Isoformen während der Ontogenese von zentraler Bedeutung ist speziell in der Hämatopoese und in der Gewebeformatierung durch Epithelien.

Wenngleich unsere Befunde bei Melanomen belegen, daß CD44v zumindest nicht bei allen humanen Tumoren für die lymphogene Metastasierung essentiell sein kann, weisen sie in Übereinstimmung mit dem Rattenmodell daraufhin, daß die Expression varianter Isoformen von CD44 möglicherweise mit der Reaktivierung physiologischer Programme einhergeht und distinkte Exonkombinationen differierende Funktionen erfüllen.

Wir hoffen, daß sich aus der Zuordnung distinkter Isoformen zu definierten Funktionen mögliche therapeutische Ansätze auch bei humanen Malignomen ableiten lassen.