

Konrad Aumann

Dr. med.

## **Expression von MALT1 in der Pathogenese maligner Lymphome vom MALT-Typ**

Geboren am 08.10.1979 in Bobingen

Staatsexamen am 22.05.2007 an der Universität Würzburg

Promotionsfach: Pathologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. A. Greiner

Das Protein MALT1 wurde erstmals im Zusammenhang mit der Pathogenese der Marginalzonen B-Zell Lymphome vom MALT-Typ identifiziert. In Folge der Translokation t(11;18)(q21;q21) ist es als Fusionsprotein API2-MALT1 an der Immortalisierung von Lymphozyten und somit an der Lymphogenese beteiligt. Funktionelle Untersuchungen haben gezeigt, dass MALT1 in einem Komplex mit CARMA1 und Bcl10 an der Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B mitwirkt. Bisherige Untersuchungen zur subzellulären Lokalisation von MALT1 haben eine ausschließlich zytoplasmatische Verteilung ergeben. In dieser Arbeit konnte erstmals mittels Immunfluoreszenz am konfokalen laser-scanning Mikroskop gezeigt werden, dass das subzelluläre Verteilungsmuster von MALT1 in menschlichen primären B-Lymphozyten und lymphozytären Zelllinien sowohl diffus zytoplasmatisch, als auch nukleär vorkommt. Die nukleäre Verteilung des Proteins geht mit der Ausbildung eines Filaments einher. Außerdem konnten wir eine Abhängigkeit der subzellulären Lokalisation von MALT1 und der Expression der MALT1-Filamente vom Zustand der NF- $\kappa$ B Aktivierung nachweisen. Während in unstimulierten naiven B-Lymphozyten MALT1 zytoplasmatisch und diffus verteilt war, bildete sich nach CD40-Stimulation das nukleäre MALT1-Filament aus. In primären Gedächtniszellen allerdings war das MALT1-Filament bereits im unstimulierten Zustand exprimiert und zeigte nach CD40-Stimulation keine Veränderung. Doppelfärbungen von B-Zelllinien mit monoklonalen Antikörpern gegen MALT1 und Proteine des Zytoskeletts haben eine enge Kolo-kalisation von MALT1 und Vimentin ergeben. Zusammen mit den Ergebnissen dieser Arbeit muss nun dem Modell der Aktivierung von NF- $\kappa$ B durch den Komplex aus MALT1, Bcl10 und CARMA1 hinzugefügt werden, dass MALT1 seine Aufgabe in Form von filamentären Strukturen wahrnimmt, in denen in bisher ungeklärter Weise auch Vimentin eine

Rolle spielt. Ob die MALT1-Filamente im Zusammenhang mit der NF- $\kappa$ B-Aktivierung de novo gebildet werden oder ob sich MALT1 einem bestehenden Vimentin-Filament anlagert, bleibt offen. Um die subzelluläre Lokalisation von MALT1, seine Funktion innerhalb des Zellzyklus und die Analyse der Aufgaben der Domänen des Proteins besser untersuchen zu können, wurden in dieser Arbeit Vektoren konstruiert, die für ein MALT1-GFP Fusionsprotein codieren. Dazu wurden Plasmide hergestellt, die die cDNA von MALT1 und GFP ‚in reading frame‘ tragen. MALT1 kann nun in lebenden, mit diesen Konstrukten transfizierten Zellen analysiert werden. Das Protein MALT1 scheint in der Pathogenese der MALT-Typ-Lymphome eine wichtige Rolle zu spielen. Die Ergebnisse dieser Arbeit können zur weiteren Charakterisierung von MALT1 und somit zum Verständnis der Pathogenese von Lymphomen und zur Entwicklung neuer Therapiestrategien beitragen.