



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Medizinische Fakultät Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Analyse der Angiogenese bei  
primär kutanen B-Zell-Lymphomen**

Autor: Christine Stumpf  
Institut / Klinik: Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. M. Felcht

Primär kutane diffus großzellige B-Zell-Lymphome, vom Beintyp (PCLBCL, LT), sind seltene Tumore, über deren Pathophysiologie wenig bekannt ist. Ob sich das Gefäßnetz bzw. die Angiogenese zwischen PCLBCL, LT und indolenten PCBCL unterscheidet, wurde bisher noch nicht im Detail untersucht. Ziel der vorgelegten Arbeit sollte es sein, das Gefäßnetz von indolenten PCBCL und PCLBCL, LT auf mögliche Unterschiede hin zu untersuchen.

Immunhistochemische Untersuchungen von uns (Teichert\*, Stumpf\* .et al., 2015) und anderen (Wobser et al., 2013) konnten nachweisen, dass die Gefäßdichte in PCLBCL, LT signifikant höher ist als in indolenten PCBCL. Aufbauend hierauf wurde mittels ELISA Technologie die Serumkonzentration von Angiopoietin-1 und -2 von indolenten PCBCL, PCLBCL, LT und gesunden Kontrollen ermittelt und verglichen. Während Angiopoietin-1 sowohl im Serum von indolenten PCBCL als auch in PCLBCL, LT erniedrigt war, war Angiopoietin-2 einzig bei PCLBCL, LT Patienten im Serum erhöht. Daraus resultierte, dass die Ang-1/Ang-2 Ratio bei PCLBCL, LT signifikant höher war als bei indolenten PCBCL Patienten und den untersuchten gesunden Kontrollen. Aufbauend hierauf wurde mittels Immunfluoreszenzfärbung die Expression des Angiopoietin Rezeptors Tie2 im Endothel von PCBCL untersucht. Es zeigte sich, dass sowohl in indolenten als auch in PCLBCL, LT Tumoren das Endothel teilweise eine schwächere Tie2 Rezeptorexpression aufweist als das Endothel von gesunden Kontrollen. In der Abwesenheit von Tie2 kann Angiopoietin-2 an die angiogenen Integrine  $\alpha v \beta 3$ ,  $\alpha v \beta 5$  und  $\alpha 5 \beta 1$  binden. Immunfluoreszenzfärbungen gegen diese drei Integrine konnten nachweisen, dass das Endothel sowohl von indolenten PCBCL als auch PCLBCL, LT eine starke Expression aller drei Integrine aufweist. Aufbauende konfokale Mikroskopanalysen wiesen nach, dass in PCLBCL, LT das Endothel durch eine stärkere Expression von an Tyrosin397 phosphoryliertem FAK Protein (p-FAK[Tyr397]) und gesteigerter sprossender Angiogenese gekennzeichnet ist. Sowohl p-FAK[Tyr397] Aktivität als auch sprossende Angiogenese werden in Endothelzellen mit niedriger Tie2 Expression durch Angiopoietin-2 induziert. Da Zellmodelle für die PCBCL Erkrankung fehlen, konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht überprüft werden, ob die ermittelten hohen Angiopoietin-2 Spiegel und detektierte p-FAK[Tyr397] Aktivität und sprossende Angiogenese funktionell in einem Zusammenhang stehen. Es sind weiterführende Analysen notwendig, um die nachgewiesene gesteigerte Angiopoietin-2 Expression in PCLBCL, LT in ihrer Bedeutung beim PCLBCL, LT zu überprüfen und zu ermitteln, ob sich hier mögliche neue Therapieoptionen in Zukunft ergeben könnten.