



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

Ephrin-Expression im kutanen T-Zell-Lymphom

Autor: Johannes Malte Kranert
Institut / Klinik: Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Doktorvater: Prof. Dr. M. Felcht

Die kutanen T-Zell-Lymphome stellen die häufigste und sehr heterogene Entität der kutanen Non-Hodgkin Lymphome dar. Die niedrig maligne Subgruppe der Mycosis fungoides verläuft wenig fulminant, wohingegen das Sézary-Syndrom einen aggressiven Verlauf zeigt. Die Angiogenese als eine der tumorsupportiven Eigenschaften von Neoplasien ist in kutanen T-Zell-Lymphomen unter Krankheitsprogress verstärkt. Ebenso weist der Rezeptor EPHA4 aus der Gruppe der Ephrine im Sézary-Syndrom eine erhöhte Expression auf. Als ein wichtiger Faktor für die in kutanen T-Zell-Lymphomen bevorzugte Migration in die Haut, das Skin-Homing, ist unter anderem für die Adhäsion CCL27 ein wichtiges Chemokin. Untersuchungen von Bindungspartnern an EPHA4 fehlen bisher in kutanen T-Zell-Lymphomen. Mit der vorliegenden Arbeit soll diese Wissenslücke verkleinert werden. Zudem sollen mögliche neue pro-angiogene Stimuli aufgedeckt, der Einfluss von Ephrinen auf die Adhäsion von Tumorzellen an Endothelzellen sowie von CCL27 auf die Ephrin-Expression und Adhäsion untersucht werden.

Die initiale Analyse der Gefäßdichte zeigte im vorliegenden Kollektiv eine erhöhte Blutgefäßdichte in beiden Neoplasien, als auch eine erhöhte Lymphgefäßdichte im Sézary-Syndrom im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Eine Korrelationsanalyse zur Identifikation weiterer pro-angiogener Moleküle in bereits veröffentlichten Microarraydaten beider Subgruppen, sowie gesunden Kontrollen, zeigte in Mycosis fungoides ein Signifikanzcluster mit positiver Korrelation zwischen EPHB2 und EPHB4 und Endothelzellmarkern, woran sich eine Korrelationsanalyse der gesamten Gruppe der Ephrine anschloss. Eine erhöhte positive Korrelation von ephrin-B2, welches pro-angiogene Eigenschaften besitzt, mit Endothelzellmarkern in der Mycosis fungoides im Vergleich zu gesunden Kontrollen wurde detektiert. Auf Grund der schon bekannten Expression von EPHA4 und dessen Bindungsverhalten wurde eine immunhistochemische Überprüfung der Ephrin-Expression in kutanen T-Zell-Lymphomen durchgeführt. Untersuchungen von ephrin-B1, ephrin-B2, EPHB2, EPHB4 und EPHA4 zeigten im Vergleich zu gesundem Gewebe unterschiedliche Expressionsmuster im Tumorgewebe. Letztlich zeigte sich ephrin-B2 in Blutgefäßen der Neoplasien, sowie EPHA4 in Blutgefäßen im Sézary-Syndrom im Vergleich zu der Mycosis fungoides verstärkt exprimiert, als auch eine vermehrte Expression von ephrin-B2 in Lymphgefäßen im Sézary-Syndrom. Beide Ephrine besitzen pro-angiogene und ephrin-B2 pro-lymphangiogene Eigenschaften und könnten deshalb zu der verstärkten Angiogenese und Lymphangiogenese im kutanen T-Zell-Lymphom beitragen.

CCL27 induzierte in zwei von drei untersuchten Tumorzelllinien beider Entitäten eine erhöhte Expression der untersuchten ephrin-B-Liganden. Als differentielle Regulation in der Tumorzelllinie der Mycosis fungoides war eine Verringerung der Expression von EPHA4 im Vergleich zu der Tumorzelllinie des Sézary-Syndroms unter CCL27 nachzuweisen. Die Umgebungsfaktoren, zum Beispiel die Chemokinexpression, könnten also zu einer veränderten Ephrin-Expression im Tumor beitragen. Sowohl CCL27 als auch TNF- α beeinflussten die Ephrin-Expression in Endothelzellen in dieser Arbeit in geringem Umfang. Bei Adhäsionsexperimenten von Tumorzellen an Endothelzellen in vitro induzierte CCL27 sowie TNF- α Stimulation von Endothelzellen eine vermehrte Adhärenz der Tumorzellen. In der Kombination von CCL27 und TNF- α ließ sich ein leichter Abfall im Vergleich zu alleiniger Stimulation erkennen, was letztlich zu einer vermehrten Transmigration führen könnte. In Zusammenschau mit den Ergebnissen aus der Stimulation der Tumorzellen kann die Vermutung angestellt werden, dass deren vermehrte Ephrin-Expression mehr zur Adhäsion beitragen als eine Änderung der Ephrin-Expression in Endothelzellen.

Weitere, detailliertere, Untersuchungen sind zur Identifikation von Signalwegen der Ephrine in kutanen T-Zell-Lymphomen notwendig, sowie sind der Einfluss von Überexpression oder Suppression von ephrin-B2 und EPHA4 in Tumor- als auch Endothelzellen auf das Tumorstadium und die Angiogenese in kutanen T-Zell-Lymphomen zu untersuchen.