

Julian Storim
Dr. med.

Molekulare und funktionelle Charakterisierung des Antigens L6 in epidermalen Keratinozyten

Geboren am 28.10.1973 in Datteln
Reifeprüfung am 17.06.1993 in Datteln
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1995 bis WS 2001/2002
Physikum am 20.03.1997 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in New Orleans (Tulane Medical School) und Heidelberg
Staatsexamen am 20.11.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Immunologie
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Michael D. Kramer

Voraussetzung für die Re-Epithelialisierung epidermaler Defekte ist die „Aktivierung“ betroffener Keratinozyten. *In vitro* kann eine ähnliche Aktivierungsreaktion durch enzymatische Ablösung kultivierter Keratinozyten von ihrer Wachstumsmatrix induziert werden. Durch subtraktive Klonierung wurde unter anderem der Klon pKe#104 aus derartig *in vitro* aktivierten Keratinozyten isoliert. Die Charakterisierung des durch pKe#104 kodierten Proteins ist Gegenstand dieser Arbeit. pKe#104 entspricht dem L6-Antigen (dem Prototyp der L6-Proteinfamilie), einem ursprünglich in Tumoren nachgewiesenen Protein mit vier Transmembrandomänen. Die Expression von L6 in epidermalen Keratinozyten war bisher nicht bekannt. Für immunhistologische und -zytologische Untersuchungen wurde der monoklonale Antikörper HD-pKe#104.1-1 hergestellt und charakterisiert. Im Gegensatz zu einem früher beschriebenen L6-spezifischen Antikörper bindet HD-pKe#104.1-1 das L6-Antigen unter denaturierenden Bedingungen und ist somit im Immunoblot einsetzbar. In epidermalen Keratinozyten ist L6 membranassoziiert und nur in läsionaler Haut bei autoimmunologisch bedingten, blasenbildenden Dermatosen sowie in Haarfollikeln, nicht aber in normaler, interfollikulärer Epidermis nachweisbar. *In vitro* wird die L6-Expression nach Ablösung von Keratinozytenverbänden vom Kulturgefäß stark induziert. Das Expressionsmuster von L6 entspricht somit demjenigen keratinozytärer „Aktivierungsmarker“ wie Keratin 6 und 16. In der keratinozytären Zelllinie HaCaT wird L6 als stark glykosyliertes Protein konstitutiv exprimiert. Nach künstlich herbeigeführter Verletzung eines HaCaT-Zellrasens wurde die Migrationsgeschwindigkeit der Zellen und damit die Re-Epithelialisierung des Defekts durch einen L6-spezifischen Antikörper stark verlangsamt. Die zur Zeit in der Literatur verfügbaren Informationen über mögliche Interaktionspartner von L6 lassen

spekulieren, daß die migrationsregulatorische Funktion von L6 auf dessen Einbindung in einen multimolekularen Proteinkomplex beruht. Zusammenfassend wurde das membranassoziierte L6-Antigen als bisher unbekannter keratinozytärer Aktivierungsmarker und als möglicher Regulator keratinozytärer Migration im Rahmen der Re-Epithelialisierung identifiziert. Mit dem L6-spezifischen monoklonalen Antikörper HD-pKe#104.1-1 wurde ein wichtiges Werkzeug für weitere Untersuchungen des L6-Antigens etabliert und charakterisiert.