

Die Rolle von Membranproteinen, Lipiden und Biomarkern in der Malignität von Augentumoren

Habilitationsschrift

zur

Erlangung des akademischen

Grades

doctor medicinae habilitatus (Dr. med. habil)

der Universität Rostock

vorgelegt von: Dr. med. Vinodh Kakkassery

Zusammenfassung

Ziel der hier vorliegenden Arbeiten war es, die Malignität von Augentumoren molekularbiologisch weiter zu untersuchen.

Das Bindehautmelanom stellt einen selten, jedoch hochmalignen Tumor dar. Die Metastasierung ist ein gefürchtetes und therapeutisch nicht beherrschbares Ereignis. Alle bisherigen Therapieformen des Primärtumors bewirken eine gute lokale Tumorkontrolle, ohne jedoch die hohe Metastasierungsrate zu verringern.

In den eigenen Arbeiten wurden die inflammatorische Regulation von membran-assoziierten Muzinen in einem Zellmodell der Augenoberfläche, im speziellen der Kornea, untersucht. Ebenso wurden Erkenntnisse zur Expression der membran-assoziierten Muzine beim benignen Krankheitsbild des Limbusstammzelldefizits gewonnen. Im zweiten Schritt wurden die Expression und Lokalisation der membran-assoziierten Muzine im Bindehautmelanom weiter analysiert. Von Bedeutung war die Erkenntnis, dass das Muzin MUC4 sich, im Gegensatz zur benignen Bindehaut, an den Gefäße des Bindehautmelanoms anlagert und somit einen möglichen hämatogenen Metastasierungsmechanismus darstellt.

Das Retinoblastom ist ein kindlicher Tumor, dessen Letalität von unbehandelt 95 % auf behandelt 5 % sinkt. Die Alternative zur wirkungsvollen Therapie der Augenentfernung stellt die Chemotherapie dar, die allerdings unter anderem aufgrund

von Resistenzen Schwächen aufweist. In den eigenen Arbeiten wurden im etoposid-sensiblen WERi-RB1-Retinoblastommodell und im etoposid-resistenten Subklon WERi-ETOR Analysen durchgeführt. Untersuchungen zu Transient-Rezeptor-Potential-Kanälen mittels Polymerase-Chain-Reaction sowie mittels der planaren Patch-Clamp-Technik konnten aufzeigen, dass der Kanal TRPA1 in den WERI-ETOR-Zellen morphologisch und funktionell nicht darstellbar ist. Ebenso konnte nachgewiesen werden, dass Etoposid in beiden Retinoblastom-Zelllinien eine Sphingosinerhöhung induziert, allerdings nur in den resistenten WERI-ETOR-Zellen eine Sphingosin-1-P-Erhöhung induziert. Beide Mechanismen können somit potentielle Ansätze sein, die Chemotherapieresistenz beim Retinoblastom weiter zu erklären.

Das primäre vitreoretinale Lymphom stellte eine hochmaligne Erkrankung des Auges dar und ist häufig mit einem primären ZNS-Lymphom vergesellschaftet. Klinisch wird das Lymphom häufig mit einer Vitritis verwechselt und auch nach Probeentnahmen schwankt die diagnostische Sicherheit zwischen 40 und 95 %, je nach Materialmenge und Untersuchungsmethode. Ebenso ist das Therapie-Monitoring nach der Behandlung aktuell rein klinisch und ohne einen Biomarker schwer reproduzierbar. Eigene Arbeiten konnten die microRNAs 92, 19b und 21 als neuen Biomarker beim primären vitreo-retinalen Lymphom mit einer Sensitivität von 100 % bei einer Spezifität von 90 % neu definieren. Gerade für das Therapie-Monitoring von intravitrealen Chemoimmuntherapie-Injektionen beim primären vitreo-retinalen Lymphom sind weitere Untersuchungen durchzuführen, um zu sehen, ob diese microRNAs hier auch nützlich sein können. Zudem sind dann auch prädiktive Faktoren für einen Therapieerfolg sowie okuläre Nebenwirkungen zu erfassen, zu den einigen Arbeiten bei benignen Krankheitsbildern durchgeführt wurden.