

6. ZUSAMMENFASSUNG

Der Verlust der Ig Genexpression in HRS Zellen wurde bisher vorwiegend als Folge von sogenannten „crippling mutations“ im kodierenden Bereich der umgelagerten Ig Gene interpretiert. In neueren Untersuchungen wurden darüber hinaus „crippling mutations“ im Ig Promotor als eine weitere Möglichkeit der Abschaltung der Ig Transkription diskutiert.

Ziel dieser Arbeit war es zu klären, in welchem Umfang Mutationen außerhalb des kodierenden Bereiches die Expression von Ig in HRS Zellen verhindern. Wir untersuchten das Octamermotiv und die TATA-Box im Ig Promotor, in vier Hodgkinzelllinien und 335 einzeln isolierten HRS Zellen von neun Fällen des klassischen Morbus Hodgkin vom B-Zellgenotyp sowie zusätzlich die Octamer motive im E μ -Enhancer der Zelllinien. Die TATA-Box und die Octamer motive im E μ -Enhancer waren nie mutiert. Nur in einer Zelllinie (25%) und einem Hodgkinfall (11%) waren Mutationen des Octamer motifs im Promotor nachweisbar. Die Analyse der bislang nicht untersuchten kodierenden FW1 und CDR1 Anteile des Ig Genes in den HRS Einzelzellen zeigten keine „crippling mutations“. Unter Berücksichtigung früherer Ergebnisse aus dem kodierenden Bereich FW2 – JH sind eine Zelllinie (25%) und drei Fälle (33%) ohne funktionales Ig Gen, weshalb Veränderungen im Ig Gen in der Mehrzahl der Fälle nicht die ausbleibende Ig Transkription erklären. Daher dehnten wir unsere Untersuchungen auf die für die Ig Genexpression bedeutsamen Transkriptionsfaktoren Oct-2 und OCA-B aus. Während B-Kontrollzelllinien sowohl eine kräftige Expression von Oct-2 als auch von OCA-B auf RNA- und Proteinebene zeigten, ließ sich eine Expression dieser Transkriptionsfaktoren in Hodgkinzelllinien nicht oder nur in stark verminderten Maße nachweisen.

Aus diesen Ergebnissen schließen wir, dass „crippling mutations“ im Promotor und VH-Bereich des Ig Gens keine Erklärung für die fehlende Ig Genexpression sind. Das Fehlen der für die Ig Gentranskription wichtigen Transkriptionsfaktoren Oct-2 und OCA-B verweist jedoch auf einen Defekt in der Transkriptionsmaschinerie der HRS Zellen. Dieser Defekt kann als übergeordneter Mechanismus für die ausbleibende Ig Genexpression – unabhängig von der Anwesenheit von „crippling mutations“ – gewertet werden. Weiterführende, auf den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit basierende Untersuchungen, haben diese Annahme in vollem Umfang bestätigen können.