

1. Einleitung

Das CD30-Antigen ist ein Mitglied der Tumornekrosefaktor-Rezeptor-Familie (TNFR), das 1982 von der Arbeitsgruppe um Prof. Stein mit Hilfe eines monoklonalen Antikörpers auf Sternberg-Reed-Zellen des Morbus Hodgkin entdeckt und als Ki-1-Antigen bezeichnet wurde¹.

Eine CD30-Expression konnte auch auf Zellen anderer Lymphome, zum Beispiel des anaplastischen großzelligen T-Zell-Lymphoms (ALCL) und auf Zellen des diffusen großzelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms der anaplastischen Variante nachgewiesen werden². In weiteren Untersuchungen konnte eine CD30-Expression auch auf den Tumorzellen des embryonalen Karzinoms des Hodens³, auf Reizformen mesothelialer Zellen⁴, auf Zellen der Dezidua⁵ und auf Mesotheliomzellen⁶ nachgewiesen werden.

Auch die Untersuchung peripherer Blutlymphozyten ergab den Nachweis von CD30 auf aktivierten T- (CD4⁺ und CD8⁺)^{7,8} und B-Zellen. Dies korreliert mit der CD30-Expression auf mitogen-stimulierten Lymphozyten und viral transformierten lymphatischen Zelllinien^{2,9}. Entsprechend läßt sich eine Zunahme CD30-positiver Zellen im peripheren Blut bei chronischer Stimulation des Immunsystems, wie bei HIV-Infektion¹⁰, Hepatitis B¹¹ oder autoaggressiven Systemerkrankungen wie M. Wegener¹², Lupus erythematosus¹³ und rheumatoider Arthritis zeigen¹⁴. Die Expression des CD30-Antigens auf stimulierten Lymphozyten charakterisiert es als Aktivationsmarker.

Eine lösliche Form des CD30-Rezeptor-Moleküls kann in erhöhter Konzentration im Serum von Patienten mit autoaggressiven Erkrankungen¹² und CD30⁺-Malignomen festgestellt werden¹⁵⁻¹⁷. Wie Hansen et al. nachweisen konnten, entsteht die lösliche CD30-Form sekundär durch proteolytische Spaltung des Rezeptors an der extrazellulären Seite der Zellmembran mit Hilfe einer Zink-Metalloproteinase¹⁸.

Durch die Identifikation des CD30-Antigens auf der Oberfläche der Tumorzellen der anaplastischen großzelligen Lymphome (ALCL)² konnten diese Tumoren, die zuvor den unterschiedlichsten Entitäten zugeordnet wurden, wie zum Beispiel den malignen Histiozytosen, unterschiedlichen Sarkomen oder den anaplastischen Karzinomen, als Lymphome identifiziert werden. Dadurch wurde erstmals eine adäquate,

entsprechend der bei hochmalignen Lymphomen üblichen, Chemotherapie durchgeführt¹⁹⁻²³. Die Prognose dieser Erkrankungen hat sich hierdurch wesentlich gebessert.

Dürkop et al. gelang es 1992 das CD30 zu klonieren²⁴. Durch Sequenzvergleich mit bekannten Daten konnte eine Homologie mit anderen Mitgliedern der TNF-Rezeptor-Familie nachgewiesen werden. Charakterisierend ist der Aufbau des extrazellulären Teils des CD30 aus cysteinreichen Domänen, in denen die Positionen der Cysteinreste stark konserviert sind. Das CD30 besitzt 6 cysteinreiche Domänen und unterscheidet sich hiermit von den anderen Mitgliedern der TNF-Rezeptor-Superfamilie, die nur 3 oder 4 cysteinreiche Domänen besitzen.

Die äußerst geringe Expression von CD30 auf nur wenigen lymphatischen Zellen im gesunden Organismus auf der einen sowie die starke Expression von CD30 auf den Tumorzellen weniger Malignome auf der anderen Seite wirft die Frage nach der Regulation von CD30 auf. Es konnte gezeigt werden, daß Zellen ohne Expression von CD30 in der Northern Blot Analyse auch keine CD30-mRNA aufweisen²⁴. Es liegt daher nahe, daß die sehr selektive Expression von CD30 auf Transkriptionsebene und nicht auf Proteinebene reguliert wird. Die Regulation der Transkription eines Gens hängt unter anderem vom Aufbau seines Promoters mit seinen verschiedenen Elementen und der Ausstattung der Zelle mit einem bestimmten Arsenal von Transkriptionsfaktoren ab.

Ferner sind für eine Reihe von Tumor-assoziierten Genen genetische Polymorphismen und Mikrosatellitenstrukturen als die Transkription regulierendes Element beschrieben worden²⁵⁻²⁹. Eine Instabilität der Mikrosatellitensequenzen gilt als ein Schlüsselmechanismus bei der Onkogenese von Tumoren.

Ziel dieser Arbeit war es, die Struktur des *cd30*-Gens und seiner Promoterregion zu analysieren, um weitere Hinweise für den Mechanismus der restriktiven Expression des *cd30*-Gens zu erhalten. Kenntnisse der Regulation des CD30 könnten entscheidende Fortschritte für Diagnostik und Therapie der CD30⁺ Malignome bedeuten.