

**Press release****Wilhelm Sander-Stiftung****Bernhard Knappe**

10/24/2008

<http://idw-online.de/en/news285063>Research projects  
Medicine  
transregional, national**EiweiÙe präzisieren die Krebsdiagnose**

Die Kenntnis von Keratinen (StruktureiweiÙe von Epithelzellen) hilft bei der Krebsdiagnose. Durch das Wissen des spezifischen Vorkommens von Keratinen ist eine genauere Diagnose von epithelialen Tumoren (Karzinomen) möglich. Die Wissenschaftler um den Heidelberger Forscher Dr. rer. nat. Lutz Langbein konnten in den letzten Jahren über die Hälfte der 54 verschiedenen Keratine des Menschen charakterisieren und ihre Entstehungsorte in gesunden Epithelien bestimmen. Dieses Wissen soll nun auf die Untersuchung von Karzinomen übertragen werden und eine genauere Erkennung (Diagnostik) und letztlich eine besser gezielte Behandlung ermöglichen.

Keratine sind die typischen StruktureiweiÙe (Strukturproteine) des Zellskeletts von Oberflächen bildenden Geweben, sog. Epithelgeweben. Sie bilden stabile Filamentstrukturen, welche die gesamte Zelle wie ein Netzwerk durchziehen, den Zellkern im Innersten festhalten und an den Zellrändern verankert sind (Abb. A). Die typischen Muster ihres Vorkommens kennzeichnen die verschiedenen Epitheltypen und den Reifungszustand ihrer Zellen. Da Karzinome (Tumore aus Epithelgeweben) und sogar deren Tochtergeschwülste (Metastasen) das Keratinmuster ihres Ursprungsepithels weitgehend beibehalten, kann sowohl auf den Ursprungsherd des Karzinoms, als auch auf den Reifegrad seiner Zellen geschlossen werden. Dies ist besonders bei Tumoren, denen ihr typisches Aussehen noch fehlt, wichtig.

Beim Menschen gibt es 54 verschiedene Keratine, deren Gene sich in zwei großen Gruppen auf den Chromosomen 12 und 17 befinden. Aufgrund ihres chemischen Aufbaus werden sie in Typ 1 (saure) und Typ 2 (basische), bzw. aufgrund der mechanischen Eigenschaften in die Zytokeratine ("weiche" oder epitheliale Keratine) und die Haarkeratine ("harte Keratine") unterteilt. Letztere, es gibt 17 Haarkeratine, sind unter anderem für die festen Eigenschaften von Haaren oder Nägeln verantwortlich, während die Zytokeratine das Zellskelett der anderen Epithelien wie z.B. von Haut, Drüsen oder Darm bilden. Da sich die verschiedenen Keratine eines Gewebes nicht gleichzeitig, sondern nacheinander in den verschiedenen Zellschichten gebildet werden, kann man den Entwicklungs- oder Reifezustand der epithelialen Zellen bestimmen.

Die Erkennung der Keratine im Gewebeschnitt erfolgt entweder über den Nachweis ihrer mRNA, aber mehr noch den ihrer jeweiligen Proteine. Dazu werden aus synthetisierten Proteinstücken nach Immunisierung von Tieren spezifische Antiseren erzeugt. Dies ist oft sehr schwierig, da die verschiedenen Keratine teilweise große Ähnlichkeiten in ihrer chemischen Struktur besitzen - derartige Antiseren jedoch genau nur jeweils das eine Keratin erkennen dürfen, um gezielte Aussagen machen zu können. Bei den Untersuchungen binden die Antikörper der Keratine auf Dünnschnitten von Geweben an das entsprechende Protein und können dort mittels unterschiedlicher Farbstoff-gekoppelter Detektoren unter dem Mikroskop sichtbar gemacht werden. Wichtig ist, dass diese Antikörper auch auf Gewebeschnitten von routinemäßig chemisch fixiertem und in Paraffin eingebettetem Material reagieren müssen, eine manchmal schwierige, aber unverzichtbare Voraussetzung für die Untersuchung von klinischem Material.

Es hat sich bereits in der Vergangenheit gezeigt, daß Karzinome, Tumoren aus Epithelgeweben, das charakteristische Keratinmuster ihres Ursprungsgewebes weitgehend beibehalten. Auch wenn ihr Vorkommen damit nicht auf

Krebsgeschwülste beschränkt ist, können sie damit hervorragend als "Marker"- Proteine in der Tumordiagnostik dienen. Dies ist um so wichtiger, wenn ein Tumor noch nicht sein typisches Aussehen ausgebildet hat und mit herkömmlichen Methoden nur schlecht oder nicht beurteilt werden kann. Mehr noch, wenn es sich um Tochtergeschwülste eines Tumors handelt, die sich oft fernab ihres Mutter-geschwulstes angesiedelt haben. Die möglichst genaue Bestimmung des Tumors und seiner Ausprägung, aber auch die Möglichkeit der Abgrenzung von anderen manchmal ähnlich aussehenden Tumoren (Differentialdiagnose), kann vielfach für das Behandlungskonzept entscheidend sein.

Überraschenderweise leistet sich der menschliche Körper den "Luxus", einzelne Keratine, die nur in ganz bestimmten epithelialen Organen und hier wiederum nur in bestimmten Zellen vorkommen, zu bilden. So wurde dabei z.B. ein Keratin entdeckt, das nur in den Schweißdrüsen - und dort nur in der inneren Lage der zweischichtigen Ausführungsgänge dieser Drüsen - vorkommt. Erste Untersuchungen zeigen, dass dies für das Erkennen von Schweißdrüsentumoren von Bedeutung zu werden verspricht, möglicherweise insbesondere bei der Abgrenzung zu anderen Drüsentumoren. Um die diagnostische Aussagekraft und damit seine Bedeutung zu belegen, bedarf es allerdings der Untersuchung auch zahlenmäßig umfangreichen Tumormaterials.

Die bisherigen Ergebnisse belegen die Erwartung, dass die Untersuchung der Expression neuer Keratine zu einer Erweiterung und Verfeinerung der Möglichkeiten in der Tumordiagnostik führt. Ziel des geförderten Projektes ist es, die Ergebnisse der bisherigen Arbeiten aus den Normalgeweben auf die Tumordiagnostik anzuwenden. Damit soll deren Potential für die Anwendung in der Diagnostik überprüft und nachfolgend abgesichert werden. Ferner verbleiben noch 5 Keratine, deren Bildungsorte bisher noch unbekannt sind. Von diesen müssen demnach zuerst ihre "normalen" Bildungsorte, d.h. in gesunden, unveränderten Epithelien, mit biochemischen, molekularbiologischen und immunhistochemischen Methoden gefunden werden. Es ist davon auszugehen, dass auch ihr Vorkommen möglicherweise auf sehr spezielle epitheliale Strukturen, Zellgruppen (evtl. nur auf Einzelzellen) innerhalb eines Epithels beschränkt ist, denn sie wurden offenbar in der Vergangenheit "übersehen". Diese Ergebnisse dienen als Ausgangspunkt für Studien an Tumoren zu ihrer möglichen diagnostischen Bedeutung. Nach Abschluß der Arbeiten sollten routinemäßig verwendbare Antikörper und Anwendungsstrategien für die Diagnostik zur Verfügung stehen, damit durch eine verbesserte Diagnostik die Behandlung effizienter und die Heilungschancen tumorerekrankter Patienten gesteigert werden.

#### Kontakt:

Dr. rer. nat. Lutz Langbein, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Abt. Genetik der Hautkarzinogenese, A110; Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg; Tel.: 06221-42 3211.

Die Wilhelm Sander-Stiftung fördert dieses Forschungsprojekt mit über 120.000 €.

Stiftungszweck der Stiftung ist die medizinische Forschung, insbesondere Projekte im Rahmen der Krebsbekämpfung. Seit Gründung der Stiftung wurden dabei insgesamt über 160 Mio. Euro für die Forschungsförderung in Deutschland und der Schweiz bewilligt. Die Stiftung geht aus dem Nachlass des gleichnamigen Unternehmers hervor, der 1973 verstorben ist.

Weitere Informationen: [www.wilhelm-sander-stiftung.de](http://www.wilhelm-sander-stiftung.de)

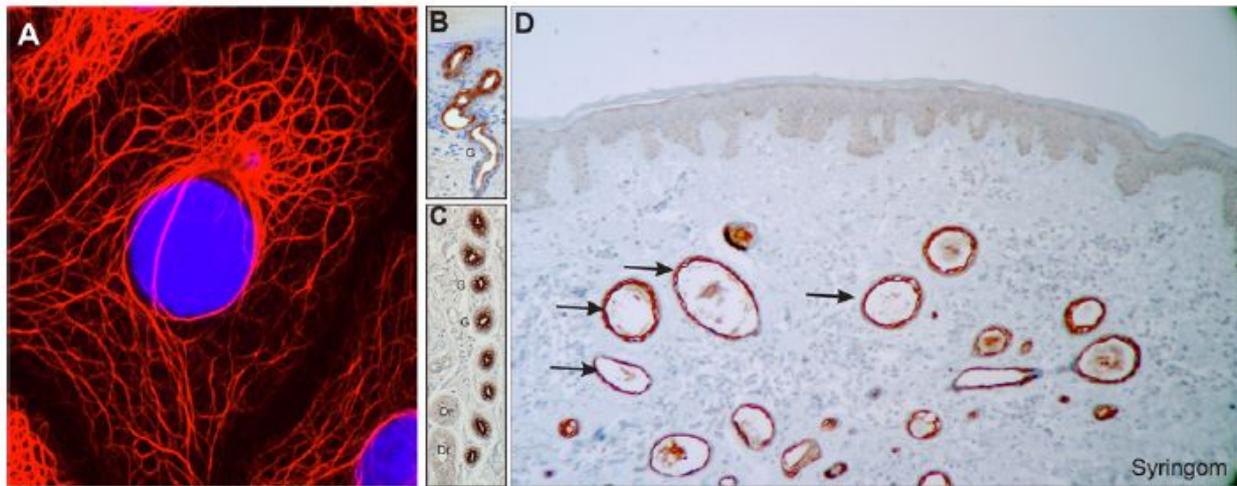


Abb.-Legende: (A) Ein Netzwerk aus Keratinfilamenten durchzieht die gesamte Zelle eines Lebertumors (Zellkultur). (B-C) Keratin K77 ist typisch für die innere Zelllage des Schweißdrüsenganges (G), während die schweißbildenden Drüsen (D) dieses Keratin nicht bilden (C). Das Durchdringen des Ganges durch die Oberhaut zeigt (B). Das Vorkommen von Keratin K77 in den runden Tumorstrukturen identifiziert diese Geschwulst (Syringom) als einen vom Schweißdrüsengang ausgehenden Tumor (D). Die Keratine wurden mittels Keratin-Antikörper und eines rot-fluoreszierenden Farbstoffs (A; DNA im Zellkern ist blau-fluoreszierend gefärbt) bzw. mit einer chemischen Braunfärbung (B-D) sichtbar gemacht.  
Quelle: AG Dr. Langbein