

Christoph Lauer

Dr. med.

Untersuchungen über die Störung der Biogenese von Peroxisomen in humanen Kolonkarzinomen

Geboren am 23.02.1973 in Heidelberg

Staatsexamen am 24.05.2000 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anatomie und Zellbiologie

Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Konstantin Beier

Es gibt eine Vielzahl von Berichten über eine Verringerung der Anzahl von Peroxisomen und der Aktivitäten peroxisomaler Enzyme in verschiedenen Arten von Tumoren einschließlich des Kolonkarzioms. Die vorliegende Arbeit wurde konzipiert um die Genexpression mehrerer peroxisomaler Matrixproteine (ein H_2O_2 -produzierendes (Acyl-CoA-Oxidase), ein H_2O_2 -abbauendes Enzym (Katalase)), peroxisomaler Membranproteine (PMP22 und PMP70), das die Peroxisomenproliferation regulierende Protein PPAR- α und das den Import von Proteinen in die Peroxisomen regulierende Peroxin (Pex5p) zu untersuchen. Hierzu wurden in Proben von humanen Kolonkarzinomen und normaler Kolonschleimhaut von jeweils gleichen Patienten der Proteingehalt und die Proteinverteilung mittels Immunhistochemie und Western Blotting untersucht. Die mRNA-Konzentration wurde mittels eines sensitiven Dot-blot-RNase-protection-assays und Northern Blotting untersucht.

In der Histochemie zeigten sich die Peroxisomen in normaler Colonschleimhaut apikal des Zellkerns, während in Kolonkarzinomzellen keine Peroxisomen darstellbar waren. Im Westernblot zeigten sich die Proteinkonzentrationen von Katalase, Acyl-CoA-Oxidase und der 22 kDa und 70 kDa Membranproteine (PMP22 und PMP 70) in den Kolonkarzinomen im Vergleich zu normaler Kolonschleimhaut signifikant vermindert, die korrespondierende mRNA für Katalase und PMP 70 war dagegen unverändert. Im Gegensatz dazu war die mRNA der Peroxins 5 signifikant erhöht. Die Expression von PPAR- α war weder auf Protein- noch auf mRNA-Ebene verändert.

Diese Beobachtungen zeigen, dass die Reduktion von Peroxisomen und deren Proteine in humanen Kolonkarzinomen nicht allein Ausdruck einer verminderten Genexpression ist. Es scheint sich vielmehr um ein Phänomen zu handeln, das sich auf der post-transkriptionalen

oder der translationalen Ebene abspielt. Alternativ könnte eine Störung der Biogenese von Peroxisomen für die Verringerung dieser Organelle in humanen Kolonkarzinomen verantwortlich sein.