

Isabella Anne Eckerle
Dr. med.

Survivin und die Isoform Survivin 2B im Neuroblastom

Geboren am 06.09.1980 in Speyer
Staatsexamen am 20. Mai. 2008 an der Ruprecht Karls Universität Heidelberg

Promotionsfach: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)
Doktorvater: Herr Prof. Dr. rer. nat. Manfred Schwab

Survivin ist ein Mitglied aus der Familie der Inhibitor der Apoptose-Proteine (IAP) und in nahezu allen Tumoren überexprimiert, während es - bis auf wenige Ausnahmen - in ausdifferenzierten Geweben nicht nachweisbar ist. Im Neuroblastom, einem kindlichen Tumor aus undifferenzierten neuroektodermalen Zellen der Neuralleiste, ist *Survivin* auf mRNA und Protein-Ebene überexprimiert und mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet. *Survivin* kann durch alternatives Spleißen fünf verschiedene Isoformen exprimieren, deren Funktion noch weitgehend unbekannt ist. Vor allem die Isoform *Survivin 2B* wird dabei als proapoptotischer Gegenspieler zur antiapoptotischen Hauptform Survivin diskutiert. Über die Regulation beider Transkripte jedoch ist noch wenig bekannt. Das Verständnis der Regulation von *Survivin* ist eine Grundvoraussetzung, um Survivin als therapeutisches Ziel zu nutzen.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Rolle als Prognosemarker und die Regulation von *Survivin* und der Isoform *Survivin 2B* im Neuroblastom *in vivo* und *in vitro* untersucht. Mittels Mikroarray-Analyse von 251 Tumoren und QPCR-Analysen von 118 Tumoren wurde die stadienabhängige Genexpression untersucht. Die Expression von *Survivin* und *Survivin 2B* korreliert stark miteinander und ist abhängig vom Tumorstadium. Beide wurden an diesem bislang größten untersuchten Tumorkollektiv als signifikante Marker für eine schlechte Überlebenschance identifiziert. Mit dieser *Survivin*-Überexpression wurde *E2F1* als das am höchsten korrelierte Gen gefunden, ebenso sind seine Zielgene *CDC2* und *CCNB1* positiv mit der *Survivin*-Expression korreliert. Eine negative Regulation hingegen zeigt das Tumorsuppressorgen *CDKN1A*.

In der Analyse von Neuroblastom-Zellen *in vitro* konnte gezeigt werden, dass Deregulation des Onkogens *MYCN* und in den beiden von *MYCN* regulierten Signalwegen MDM2-p53 und Rb zur *Survivin*-Überexpression auf Protein- und mRNA-Ebene führt. Dazu gehört die Expression der Ubiquitinligase *Skp2* und der Cyclin-abhängigen Kinase CDC2. Weiterhin führen post-transkriptionelle Mechanismen wie Überexpression der Phosphorylierungspartner CDC2 und Cyclin B1 zur Proteinstabilisierung von Survivin. Erhöhte Expression von CDC2 und Cyclin B1 ist mit einer Resistenz gegen die p53-induzierte Herabregulation von Survivin assoziiert. Die Isoform Survivin 2B hingegen trat nur zusammen mit intakter Herabregulation von Survivin durch die p53-Induktion auf.

Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass eine Überexpression von *Survivin* durch verschiedene Mechanismen aufrechterhalten wird, die eine Deregulation im MDM2-p53- und Rb-Signalweg nahe legen.