



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Lecithin/Retinol-Acyltransferase: Expression, Funktion und deren
Beeinflussung durch Retinoide in malignen Melanomen,
Melanozyten und Keratinozyten**

Autor: Philipp Amann
Institut / Klinik: Klinische Kooperationseinheit Dermato-Onkologie am
Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg
Doktorvater: Prof. Dr. S. Eichmüller

Es ist seit vielen Jahren bekannt, dass Vitamin A (all-*trans* Retinol) und seine Derivate (Retinoide) – insbesondere die Retinsäure – kritische Regulatorfunktionen in der Proliferation und Differenzierung von Zellen der Haut einnehmen. Retinoide müssen daher auch im Kontext von Tumorentstehung und -progression betrachtet werden.

Das Enzym Lecithin/Retinol-Acyltransferase (LRAT) spielt eine wichtige Rolle im Retinoid-metabolismus, da es die Veresterung des all-*trans* Retinols in einen all-*trans* Retinylester katalysiert, welcher die Speicherform von all-*trans* Retinol in gesunden Zellen darstellt. Eine abnormale Veresterung des all-*trans* Retinols wurde bereits in einigen epithelialen Tumoren wie dem Blasen-, Nieren-, Mamma- und Prostatakarzinom beobachtet. Ziel der Arbeit war es, das Enzym LRAT in normalen Hautzellen (Keratinozyten, Melanozyten) und malignen Melanomzellen näher zu charakterisieren. Hierfür wurde die LRAT-Expression auf mRNA-Ebene und Protein-Ebene sowie dessen enzymatische Aktivität untersucht. Zudem sollte der Einfluss von Retinoiden auf die Expression von LRAT untersucht werden.

Es konnte gezeigt werden, dass Melanozyten, Keratinozyten und maligne Melanomzellen LRAT-mRNA auf ähnlichem Niveau exprimierten. In Melanozyten führte die Behandlung mit all-*trans* Retinol, all-*trans* Retinal und all-*trans* Retinsäure zu einer Hochregulierung der LRAT-Expression auf mRNA-Ebene. Es gab deutliche Hinweise, dass hierfür all-*trans* Retinsäure-abhängige sowie -unabhängige Mechanismen verantwortlich waren und all-*trans* Retinol und all-*trans* Retinal selbst genregulatorische Funktionen besitzen könnten. In Melanomzellen wurde durch die Retinoidbehandlung hingegen kein einheitliches Expressionsmuster auf mRNA-Ebene induziert, während sich Keratinozyten unempfindlich auf die Retinoidbehandlung in Bezug auf die LRAT-Expression präsentierten.

Auf Proteinebene war LRAT in Melanomzellen und Keratinozyten, nicht jedoch in normalen Melanozyten exprimiert. All-*trans* Retinsäure, all-*trans* Retinol und all-*trans* Retinal zeigten allerdings keinen Einfluss auf die Expression von LRAT-Protein. Die LRAT-Expression wurde im Melanomgewebe und in Keratinozyten der Epidermis durch immunohistologische Untersuchungen bestätigt. Ferner wiesen auch transformierte Melanozyten in Hautnaevi eine immunhistologische Färbung von LRAT auf, so dass LRAT als Marker für transformierte Melanozyten in Frage kommt.

Das in Keratinozyten und Melanomzellen exprimierte LRAT war funktionell, was in einem Zellkultursystem durch die Veresterung des all-*trans* Retinols bzw. die Anwesenheit von 11-*cis* Retinal in diesen Zellen nachgewiesen werden konnte. In normalen Melanozyten gab es hingegen keine enzymatische LRAT-Aktivität. Die Behandlung der Melanomzellen mit LRAT siRNA führte durch die Reduktion der LRAT-Protein Expression zu einer nahezu vollständigen Beseitigung der Retinolveresterung.

Diese Ergebnisse weisen LRAT eine spezielle Rolle im Vitamin A-Metabolismus von Melanomzellen versus Melanozyten zu. Man kann vermuten, dass es in malignen Melanomzellen wegen der Modulation der zellulären Verfügbarkeit des Substrates all-*trans* Retinol durch LRAT zu einer Störung im Retinoidmetabolismus kommt. Der Entzug des all-*trans* Retinols könnte zu einer Dysbalance des biochemischen Gleichgewichtes führen, indem all-*trans* Retinal bevorzugt in all-*trans* Retinol umgewandelt wird, anstatt in all-*trans* Retinsäure. Dieser resultierende Mangel an all-*trans* Retinsäure kann so zu einer geänderten Genregulierung führen und sich fördernd auf Tumorentstehung bzw. Tumorprogression auswirken. Das Enzym LRAT kann daher als mögliches therapeutisches Target im malignen Melanom in Betracht gezogen werden.