

Eva Maria Tholuck
Dr. med.

Inhibitor des Nukleären Faktors κ B durch den Östrogenrezeptor

Geboren am 18.05.1976 in Frankfurt/Main
Reifeprüfung am 13.06.1995 in Frankfurt/Main
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1995/96 bis SS 2001
Physikum am 15.09.1997 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg und Wien
Praktisches Jahr in Heidelberg und London
Staatsexamen am 25.10.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Gynäkologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h. c. T. Rabe

Es konnte gezeigt werden, dass Östrogen über seinen Rezeptor Einfluß auf die NF κ B Aktivität nimmt und diese hemmt. Hierzu wurde die Luciferase Reporter Aktivität an ER-exprimierenden Zellen bestimmt, welche Ausdruck der NF κ B-Bindungs- und Transaktivierungs-aktivität ist. Unter Behandlung der Zellen mit Östrogen kam es zu einer deutlichen Reduzierung der Luciferase Reporter Aktivität.

Ein möglicher Mechanismus der Hemmung der NF κ B Aktivität durch den ER könnte auf der Suppression der Translokation von p65 in den Kern beruhen.

Es konnte gezeigt werden, dass die inhibitorische Wirkung von Östrogen auf die p65 Aktivität nicht mit einer Retention von p65 im Zytoplasma einhergeht. Dies wurde anhand von Immunfluoreszenz-Studien und Western Blot-Analysen demonstriert. Da dieses Ergebnis eine gesteigerte Synthese des inhibitorischen Proteins I κ B α größtenteils ausschließt, gewinnt das Modell der direkten Proteininteraktion an Bedeutung. Es bleibt zu erforschen, welche die genauen Mechanismen sind, über die Östrogen seine inhibitorische Wirkung auf die NF κ B Aktivität ausübt.

Die Frage nach einer möglichen Korrelation zwischen ER Status und p65 Gehalt im Mammakarzinomgewebe wurde mittels Immunoperoxidase Färbungen von ER und p65 untersucht. Es wurde erstmalig demonstriert, dass die ER-positiven Gewebe (210-644 pg /mg Gewebe) vermehrt p65 exprimierten, während in ER-negativen Gewebeproben (1-5 pg/mg Gewebe) p65 nur in sehr geringem Ausmaß zu detektieren war. Vermutlich verlieren die Östrogenrezeptoren durch Mutationen in vivo ihre Fähigkeit, mit dem Transkriptionsfaktor zu interagieren, und der negative Rückkopplungsmechanismus unterbleibt. Dennoch sind schon geringe Mengen an intaktem ER in der Lage, die p65 Expression zu supprimieren. Dies stellt nur einen von vielen möglichen Lösungsansätzen dar. Eine weitere Erklärung für unsere Ergebnisse könnte sein, dass über eine Proteininteraktion zwischen p65 und dem ER ein

Rückkopplungsmechanismus eingeleitet wird, der zu einer gesteigerten Neusynthese von p65 führt. Diese Lösungsansätze sind vorerst hypothetisch, da hierzu noch keine Veröffentlichungen erschienen sind. Ferner könnte NFκB über seine Fähigkeit, IκBα Spiegel zu erhöhen, eine vermehrte Synthese von IκBα induzieren. Dieses würde seinerseits NFκB im Zytoplasma gebunden halten und über einen Rückkopplungsmechanismus die Neusynthese von aktivem p65 bedingen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit tragen dazu bei, den Mechanismus der Interaktion zwischen dem Östrogenrezeptor und dem Nukleären Faktor κB zu verstehen. Die Hemmung von NFκB, welches entscheidend an der Invasion von Krebszellen und deren Metastasierung, als auch bei der Ausbildung von Chemo- und Strahlenresistenz beteiligt ist und das Zusammenspiel mit dem ER sind von besonderer Relevanz für den Verlauf des Brustkrebs. Mit dem Wissen über den exakten Interaktionsmechanismus und seiner Bedeutung für die pathologische Situation bietet sich die Möglichkeit, mit Hilfe von Antihormonen und Hormonagonisten diese Wechselwirkung zu beeinflussen und gezielt in die pathologischen Prozesse therapeutisch einzugreifen.