

Petra Mall
Dr. med.

Aktivierung wachstumsfaktorvermittelter intrazellulärer Signalmoleküle (MAPK und JNK) in Mammakarzinomzellen durch synthetische Steroide

Geboren am 15.12.1974 in Pforzheim
Reifeprüfung am 17.06.1994
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1994/1995 bis WS 2001/2002
Physikum am 21.08.1996 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg
Staatsexamen am 06.11.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Frauenheilkunde
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. T. Rabe

Wachstumsfaktoren und ovarielle Steroide sind wichtige Modulatoren des Wachstums und der Differenzierung des normalen Brustgewebes und spielen bei der Transformation und der Progression des Mammakarzinoms eine wichtige Rolle.

Die Expression von Steroid- und Wachstumsfaktorrezeptoren, sowie der Wachstumsfaktoren selbst, in normalen und transformierten Brustgewebe ist gut untersucht und die Information wird bereits in der Klinik verwendet. So werden für die Prognose des Krankheitsverlaufes und als Entscheidungskriterium für die Behandlung des Brustkrebses der Expressionsstatus des Östrogenrezeptors und des Wachstumsfaktorrezeptors erbB-2/HER-2 analysiert. In ungefähr zwei Dritteln der Mammakarzinome lassen sich Östrogenrezeptoren nachweisen und der Krankheitsverlauf der Patientinnen zeichnet sich durch eine geringere Malignität und eine höhere Lebenserwartung im Vergleich zu Patientinnen mit östrogenrezeptornegativen Tumoren aus.

Allerdings reagieren etwa ein Drittel der Patientinnen mit östrogenrezeptorpositiven Tumoren nicht auf eine endokrine Therapie mit Antiöstrogenen. In einem Teil dieses Kollektivs konnte eine Korrelation zwischen der Überexpression des Wachstumsfaktorrezeptors erbB-2/HER-2 und dem Verlust des funktionellen Östrogenrezeptors gezeigt werden. Außerdem wurde vor längerer Zeit bereits demonstriert, daß Steroide auf verschiedenen Ebenen (Translation, Transkription) die Expression von Wachstumsfaktoren und damit die Aktivität ihrer Rezeptoren regulieren.

Bisher wurde davon ausgegangen, daß die steroid- und wachstumsfaktorinduzierte Signaltransduktion linear und getrennt voneinander verlaufen. Neue Forschungsergebnisse weisen jedoch darauf hin, daß es zu Vernetzungen kommt. Östrogen ist in hormonabhängigen Mammakarzinomzellen in der Lage den RAS/MAPK-Signaltransduktionsweg zu aktivieren. Die Aufklärung der zugrunde liegenden Mechanismen der steroidvermittelten Aktivierung des RAS/MAPK-Signalweges und des JNK-Signalweges, so wie möglichen Konsequenzen für die Entwicklung, Progression und die Therapie des Mammakarzinoms wurden in dieser Arbeit untersucht.

Dabei hat man festgestellt, daß die beiden synthetischen Östrogene Ethinylestradiol und 17 β -Östradiol-17 β -Valerat die Proliferation der Mammakarzinomzelllinie T47D stimulieren und dabei dem 17 β -Östradiol vergleichbare Wirkung zeigen. Ihre Wirkung kann, wie auch die Stimulation durch 17 β -Östradiol, durch den Östrogenrezeptorantagonisten ICI 182 780 gehemmt werden.

Die Aktivierung der MAPK und die Aktivierung der JNK durch Östrogen zeigt einen sehr schnellen, direkten Effekt, der nach 5 Minuten sein Maximum und nach 30 Minuten wieder das Basalniveau der Aktivierung erreicht. Die beiden synthetischen Östrogene üben vergleichbare Wirkungen auf die MAPK und die JNK aus. Die jeweiligen Aktivierungen konnten durch eine Hemmung mit ICI 182 780 eine Beteiligung des Östrogenrezeptors nachweisen. Im Vergleich zu dem Wachstumsfaktor EGF sind die Steroidwirkungen weniger ausgeprägt und sehr viel schneller.

Diese Untersuchungen geben *in vitro* einen Hinweis darauf, daß synthetische Östrogene, gleich dem natürlichen Östrogen, auf die Transformation und das Wachstum des Mammakarzinoms Einfluss haben könnten.

Weiterhin wäre nun zu untersuchen, ob die Aktivierung der JNK zu einem Untergang der Zellen (Apoptose) führt und damit zum programmierten Zelltod oder ob die JNK MAPK-ähnliche Effekte auf die Zellproliferation und die Zelldifferenzierung zeigt.