

Mira Beger

Dr. med.

Expressions- und Funktionsanalysen des Transkriptionsfaktors AP-2 in Zervixkarzinom-Zellen

Geboren am 27.04.1974 in Berlin

Reifeprüfung am 14.05.1993 in Ulm/Donau

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS94 bis SS01

Physikum am 25.03.96 an der Freien Universität Berlin

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg, Niederbipp/Schweiz und New York/USA

Staatsexamen am 20.06.01 an der Karl-Ruprechts-Universität Heidelberg

Promotionsfach: DKFZ

Doktorvater: Prof. Dr. med. Felix Hoppe-Seyler

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, durch Untersuchungen des Transkriptionsfaktors AP-2 Einblicke in die molekularen Veränderungen bei der Entstehung des Zervixkarzinoms zu erlangen.

Folgende Fragen standen im Mittelpunkt:

Werden die drei bekannten AP-2 Isoformen in Zervixkarzinom-Zellen exprimiert?

Beeinflußt AP-2 Tumor-assoziierte Zielgene wie c-erbB-2 oder p21 in Zervixkarzinom-Zellen? Welche Rolle spielt AP-2 bei der Regulation der HPV-Onkogenexpression?

Mittels Western-Blot-Analysen wurde die Expression der drei bekannten AP-2 Isoformen in verschiedenen Zervixkarzinom-Zellen untersucht. Es konnte gezeigt werden, daß in allen untersuchten Zervixkarzinom-Zelllinien, außer HPV-negativen C33A Zellen, sowohl AP-2 α als auch AP-2 β und AP-2 γ exprimiert werden. Dabei variierte die Stärke der Expression sowohl zwischen den unterschiedlichen Zelllinien als auch zwischen den einzelnen Isoformen. Im Gegensatz zu Brustkrebs-Zelllinien wiesen Zervixkarzinom-Zellen keine lineare Korrelation zwischen der AP-2 Menge und der Expression des c-erbB-2 Onkoproteins auf.

Analysen der Transaktivierungsfunktion von AP-2 zeigten, daß alle drei Isoformen prinzipiell in der Lage sind, das zelluläre Zielgen c-erbB-2 in Zervixkarzinom-Zelllinien zu stimulieren. Ein weiteres potentiell zelluläres AP-2 Zielgen, p21, konnte durch die drei AP-2 Isoformen

in den gleichen Zellen hingegen nur schwach oder gar nicht aktiviert werden. Auch Untersuchungen eines in der AP-2 Bindungsstelle mutierten p21-Promotors ergaben keinen Hinweis dafür, daß AP-2 wesentlich zur Aktivierung des p21-Gens in Zervixkarzinom-Zellen beiträgt.

Untersuchungen zur HPV-Transkriptionskontrolle zeigten, daß der virale E6/E7-Onkogenpromotor unter gleichen experimentellen Bedingungen, die zur Aktivierung von c-erbB-2 führten, nicht durch AP-2 aktiviert wurde.

Zusammen mit der Beobachtung, daß C33A Zellen zwar die HPV-Replikation unterstützen können, jedoch keine der AP-2 Isoformen exprimierten, sprechen diese Befunde gegen eine essentielle Rolle für AP-2 Faktoren bei der Transkription der E6/E7-Onkogene oder HPV-Replikation.