

Anja Maria Eliska Kraus
Dr. med.

Die Effekte von all-trans-VitaminA-Säure und Trijodthyronin auf die Calcitonin-Sekretion und –Genexpression einer menschlichen C-Zell-Karzinomzelllinie

Geboren am 19.09.1969 in München

Reifeprüfung am 25.04.89 in Karlsruhe

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1989/1990 bis WS 1996/1997

Physikum am 10.09.1991 an der Ruprecht Karls-Universität Heidelberg

Klinisches Studium an der Ruprecht Karls-Universität Heidelberg

Praktisches Jahr am Klinikum Heilbronn, Lehrkrankenhaus der Universität Heidelberg

Staatsexamen am 07.11.1996 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Friedhelm Raue

In den letzten Jahren wurden Rezeptoren mit verschiedenen Subtypen für VitaminA-Säure, Trijodthyronin und VitaminD₃ identifiziert. Diese wurden aufgrund struktureller Gemeinsamkeiten mit den Rezeptoren der Steroidhormone zur Gruppe der Steroidhormon-Rezeptorfamilie zusammengefasst. Die dimerbildenden Rezeptoren leiten sich von einem gemeinsamen „Ur-Rezeptor“ ab und weisen Homologien in bestimmten Abschnitten ihrer Aminosäuresequenz auf. Obwohl ihre Liganden chemisch vollkommen unterschiedlichen Substanzklassen angehören, beeinflussen sie über denselben Mechanismus einer Rezeptor-DNA-Interaktion die Transkription von Zielgenen.

Die Rezeptordimere für VitaminA-Säure und Trijodthyronin binden an spezifische DNA-Hexanucleotidpaare, die HRE (Hormon Responsive Elemente) im Promotorbereich eines Gens. Durch Bindung der Liganden kommt es zu einer Konformationsänderung in den Rezeptormolekülen und zur Hemmung oder Steigerung der Genexpression. Als weiterer Mechanismus sind für VitaminA-Säure auch indirekte hemmende Effekte des Liganden-Rezeptorkomplexes durch eine Protein-Protein-Interaktion mit einem Transkriptionsaktivator im Enhancerbereich beschrieben.

Für die Liganden Dexamethason, Östradiol und VitaminD₃ konnten modulierende Effekte auf die Calcitonin-Genexpression über diesen Signalweg bei C-Zellkarzinomzelllinien nachgewiesen werden. An der menschlichen TT-Zelllinie wurde in dieser Arbeit erstmals die Wirkung von VitaminA-Säure und Trijodthyronin (T₃) auf die Calcitoninsekretion und -mRNA –Bildung gezeigt:

Trijodthyronin erzeugte eine dosisabhängige Suppression der basalen und stimulierten mittels Radioimmunassay gemessenen Calcitoninsekretion auf unter 65% der Kontrolle nach 48 Stunden. Im Zeitverlauf traten signifikante Effekte bereits nach 24 Stunden auf, wobei das

Niveau der maximalen Suppression ohne signifikante weitere Absenkung erst nach 48 Stunden erreicht wurde und bis zu 96 Stunden im wesentlichen unverändert blieb.

Unter VitaminA-Säure erbrachte die basale, nicht-stimulierte Sekretionsmessung keine signifikante Veränderung zur Kontrolle, während sich unter Stimulationsbedingungen mittels TPA, Forskolin und IBMX ebenfalls nach 48 Stunden eine Senkung bis auf ein Niveau von etwa 65% der Kontrollwerte ergab.

Ähnliche Ergebnisse erbrachte die Sekretionsmessung nach Vorinkubation mit Trijodthyronin. Durch Trijodthyronin konnte jedoch bereits eine signifikante Reduktion der basalen Calcitonin-Sekretionswerte auf ca. 70% der Kontrolle nach 48 Stunden erzielt werden. Etwas deutlicher wurde die Reduktion noch durch eine anschließende Stimulation der vorbehandelten Zellen mittels TPA, IBMX und Forskolin. Hierbei wurden nach 48 Stunden im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Absenkung auf 60% erreicht.

Um die Ebene der Calcitoninreduktion genauer einzugrenzen, wurde mittels Northern Blot-Hybridisierung die Calcitonin-mRNA-Bindung nach Vorinkubation mit Trijodthyronin und VitaminA-Säure untersucht. Vergleichbar mit den Sekretionsergebnissen war eine maximale Suppression der Calcitonin-mRNA-Bildung unter Trijodthyronin auf 60% und unter VitaminA-Säure auf 65% zu verzeichnen.

Diese Daten zeigen, dass Trijodthyronin und VitaminA-Säure die Suppression der Calcitoninbildung bereits auf Transkriptionsebene induzieren. Die reduzierte Sekretion ist auf eine verminderte Konzentration des Calcitonins in den Vesikeln bei verminderter Calcitonin-mRNA-Produktion zurückzuführen. Calcitoninsenkende Wirkungen konnten am TT-Zellsystem bereits für 1,25-VitaminD₃ und zum Teil für Östradiol nachgewiesen werden. Damit zeigen alle 4 Liganden der Östrogen/ Thyroid-Rezeptor-Subfamilie gleichsinnige Modulationseffekte an der menschlichen TT-Zelllinie, während Dexamethason als Ligand der Glucocorticoid-Rezeptorsubfamilie eine deutliche Stimulation der Calcitonin-mRNA erzeugt.

Für Trijodthyronin erbrachte diese Arbeit erstmals einen indirekten Hinweis für die Existenz von Schilddrüsenhormon-Rezeptoren auch an der menschlichen C-Zelle, deren direkter Nachweis in diesem Zellsystem bislang noch aussteht. Die gezeigten Effekte legen mögliche parakrine Effekte des follikulär gebildeten Schilddrüsenhormons Trijodthyronin auf die benachbart liegenden parafollikulären C-Zellen nahe, wie sie als parakriner Regulationsmechanismus bei der extrahypothalamischen TRH-Produktion in C-Zellen bereits beschrieben sind.