

Quan-Xiang Wei

Dr. sc. hum.

p63, p53 wild type and UV-induced p53 mutants influence the transcriptional activities of cutaneous HPV

Geboren am 26. 02. 1971 in Shandong, China

(Staats-) Examen am 15. 06. 1995 an der Universität Shandong, China

Promotionsfach: Tumorstudiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Harald zur Hausen

Um den Effekt der Transkriptionsregulation des Tumorsuppressorproteins p53, dessen Mutanten, sowie des strukturhomologen Proteins p63 auf kutane HPV URRs zu testen, wurde ein Dual-Luciferase-Reporter Assaysystem verwendet. Zwei Isoformen von p63, TAp63 α und Δ Np63 α , die hauptsachlich in den basalen und suprabasalen Schichten der Haut funktionell exprimiert sind, steigern die transkriptionelle Aktivitaet der HPV20 und HPV27 URRs. Diese Befunde weisen darauf hin, dass p63 α eventuell zur Gewebsspezifitaet der HPV Infektion in Form eines Keratinozytenstammzell-spezifischen Transkriptionsaktivators der HPV URRs beitraegt. HPV20 wird von wildtyp p53 Protein, das hauptsachlich mit malignen kutanen Laesionen in Verbindung gebracht wird, aktiviert, wogegen HPV27, das mit dem Entstehen von benignen Warzen in Zusammenhang steht, von p53 inhibiert wird. Diese Beobachtungen unterstreichen die Hypothese, dass HPV20 p53 rekrutiert, um die eigene Expression zu steigern und dadurch den UV induzierten apoptotischen Zelltod reduziert. Durch Testen der Transkriptionsaktivitaet einer Serie von viralen URR Deletionen konnten die p53 und p63 Bindungsstellen mit HPV20 und HPV27 URRs erfasst werden. Nachfolgende EMSA Studien zeigten leider keine direkte Bindung von p53 an die beschriebene Zielsequenz der HPV20 URR und nur sehr schwache Bindung von TAp63 α an das

entsprechende Oligonukleotid. Daher kann ueber den exakten Mechanismus der Aktivierung von HPV20 durch p53 und p63 α nur spekuliert werden. Die am haeufigsten auftretende UV induzierte Mutation von p53 in Nicht-melanotischer Hautkrebs, R248W, unterdrueckt die Aktivierung von p53 auf HPV20 URR. Das stimmt mit dem dominant-negativen Einfluss von R248W auf die p53 induzierte Transaktivierung ueberein. Interessanterweise inhibiert die R248W Mutation HPV20 sowie HPV27 auch in Abwesenheit von p53. Um die p53 unabhaengige Hemmung durch die R248W Mutante zu testen, wurden duale Luziferaseassays benutzt. Wir konnten zeigen, dass die R248W Mutante die Aktivierung von p63 α in Abhaengigkeit der Menge unterdrueckt. Ebenso senkte die Expression der R248W Mutante die Qualität des endogen und ektopisch exprimierten p63 Proteins im Westernblot. Unsere Experimente zeigen, dass die R248W Mutation in p53 die HPV URR Aktivitaet unterdrueckt, indem sie der Aktivierung durch p63 α entgegenwirkt.

Diplom der Fachrichtung Biologie am 15. 06. 1995 an der Universität Shandong, China