

Christoffer Gebhardt

Dr. med.

Identifizierung und Analyse tumor-assoziiertes c-Fos/AP-1 Zielgens in der Karzinogenese der Maushaut

Geboren am 25.10.1976 in Marburg a. d. Lahn
Reifeprüfung am 14.06.1996 in Marburg a. d. Lahn
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1997 bis WS 2003/04
Physikum am 24.03.1999 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg und Aberdeen, UK
Praktisches Jahr in Heidelberg und Houston, USA
Staatsexamen am 21.05.2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Doktorvater: Prof. Dr. med. D. Keppler

Die maligne Transformation epidermaler Zellen ist ein mehrstufiger Prozeß. Das durch den Phorbol-ester TPA induzierte mehrstufige Hautkarzinogenesemodell der Maus bildet diesen Prozeß in den Stufen der Initiation, Promotion und malignen Progression ab. An der Regulation dieser Stufen beteiligt ist der Transkriptionsfaktor AP-1 (c-Fos/c-Jun), ein zentraler Regulator von Zellwachstum, Differenzierung und Transformation. In Mäusen, denen die AP-1 Untereinheit c-Fos fehlt (*c-fos*^{-/-}), ist die Entstehung induzierter maligner Hauttumore an der Transition zum malignen Phänotyp blockiert.

Mit dem Ziel, neue c-Fos/AP-1 Zielgene zu identifizieren und ihre Regulation und Funktion im Verlauf der Karzinogenese zu charakterisieren, wurde in Vorarbeiten ein kombinatorischer Screeningansatz zur Suche nach TPA-induzierbaren und tumor-assoziierten Genen entworfen. Die Analyse ergab eine Reihe differentiell exprimierter Gene, die bislang nicht mit dem Prozeß der Hautkarzinogenese in Verbindung gebracht wurden.

Für detaillierte Untersuchungen wurden die Gene für die Serinprotease *Bssp*, die zwei Kalzium-bindenden Proteine *S100a8* und *S100a9*, sowie die am Vesikeltransport beteiligte GTPase *Rab11a* ausgewählt. Um die Funktion von AP-1 in der transkriptionellen Kontrolle dieser Gene zu untersuchen, erfolgte die Behandlung von Wildtyp und *c-fos*^{-/-} Mäusen mit TPA, einem AP-1 Induktor, bzw. TPA und Dexamethason, einem starken Repressor der AP-1 Aktivität und der Hautkarzinogenese. Die transkriptionelle Aktivierung von *Bssp* durch TPA ist unabhängig von c-Fos Expression und resistent gegenüber der Repression durch Dexamethason. *Bssp* scheint damit ein AP-1 unabhängiges Gen zu sein. Die für *S100a8* und *S100a9* kodierenden Gene konnten als erste Beispiele für AP-1 Zielgene identifiziert werden, deren basale Expression wie die Repression der TPA-induzierten Transkription durch Glukokortikoide von c-Fos abhängig ist. Mit *Rab11a* konnte ein neues funktionelles c-Fos-Zielgen identifiziert werden, da die TPA-vermittelte Induktion wie auch die Repression durch Glukokortikoide in Abwesenheit von c-Fos reduziert war. Zudem konnte die Bindung von c-Fos an ein distinktes AP-1 Bindeelement im *Rab11a* Promotor nach TPA Behandlung gezeigt werden. Ferner ist die transkriptionelle Aktivierung von *Bssp*, *S100a8* und *S100a9* sowie *Rab11a* nicht auf die initiale TPA-induzierte Entzündungsreaktion in der Haut beschränkt, sondern wurde in allen Stadien der murinen Hautkarzinogenese beobachtet. In dieser wie in Folge-

arbeiten konnten zudem erstmals erhöhte Expressionen der vier Kandidatengene auch in humanen Plattenepithelkarzinomen demonstriert werden.

Diese Daten identifizieren *Bssp*, *S100a8* und *S100a9* sowie *Rab11a* als neue, tumor-assoziierte Gene und deuten auf eine bis dato unbekannte Funktion in der Entwicklung epidermaler Tumore hin. Die Arbeit legt die Grundlagen für ein besseres Verständnis der Biologie epidermaler Tumoren, für die Etablierung diagnostischer Marker sowie für neuartige Therapieansätze.