

Jens Hasskarl

Dr. med.

Die Rolle von Zellzyklusregulatoren während der Differenzierung und der malignen Entartung von Epithelzellen

Geboren am 16.12.1969

Reifeprüfung am 18.05.1989 in Ludwigshafen am Rhein

Studiengang der Fachrichtung Medizin von SS 1991 bis SS 1999

Physikum am 26.03.1993 an der Universität Freiburg

Praktisches Jahr in Heidelberg und New York City, USA

Staatsexamen am 26.11.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Experimentelle Virologie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. F. Hoppe-Seyler

In der vorliegenden Arbeit wurden die Regulation und die Funktion des Zellzyklusinhibitors p21^{WAF1/CIP1/SDI1} in epithelialen Zellen untersucht. Um die Regulation des p21-Promotors zu untersuchen, wurde ein 2,4 kb großes Fragment des humanen p21-Promotors in Luciferase-Reportersystemen einer funktionellen Analyse unterzogen. In Kotransfektionsstudien wurde gezeigt, daß die Basalaktivität des p21-Promotors vor allem vom p53-Status der Zelle abhängt, wobei durch Koexpression der p53-Antagonisten HPV16E6 und Mdm2 sowohl p53-abhängige als auch p53-unabhängige Regulationsmechanismen der p21-Aktivität unterschieden werden konnten. Die durch genotoxischen Streß hervorgerufene Stimulierung des p21-Promotors korrelierte streng mit dem p53-Status der untersuchten Zellen und konnte durch die p53-Antagonisten inhibiert werden. Die Expression des p21-Gens während der Differenzierung von Epithelzellen wurde in einem einfachen Differenzierungsmodell für Keratinozyten analysiert. In diesem System korrelierte ein Anstieg von Differenzierungsmerkmalen mit der Induktion der p21-Expression, die jedoch per se nicht für die terminale Differenzierung von Keratinozyten ausreichend ist. So führte die Überexpression des dominant negativen Helix-Loop-Helix Proteins ID1 in primären Vorhautkeratinozyten zur Differenzierungsresistenz und Immortalisierung der Zellen. Die Rolle von p21 für die zelluläre Proliferationskontrolle und mögliche Unterschiede bei der p21-Expression zwischen nichttumorigenen und tumorigenen

humanen Papillomviren (HPV)-positiven Epithelzellen (HPK) wurden in einem Modellsystem für die HPV-assoziierte Karzinogenese untersucht. Der wachstumshemmende Faktor TGF β 1 (Transforming Growth Factor Beta 1) führte in den nichttumorigenen Zellen zu einer stärkeren Induktion von p21 und einer effektiveren Proliferationsblockade in der G1-Phase des Zellzyklus als in den tumorigenen Zellen. Die verstärkte Induktion von p21 in den nichttumorigenen HPK-Zellen schien dabei teilweise auf einer effizienteren Repression der HPV E6/E7-Genexpression durch TGF β 1 zu beruhen. Dies könnte über die verminderte Expression des p53-Antagonisten HPV E6 zu einer Erhöhung des funktionellen p53-Pools und so neben einer direkten p21-Aktivierung durch TGF β 1 zusätzlich zu einer effizienteren p21-Induktion führen.