



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Medizinische Fakultät Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Charakterisierung der beiden progesteronbindenden Proteine**  
**Progesterone receptor membrane component 1&2**

Autor: Christian Albrecht  
Institut / Klinik: Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und  
Toxikologie  
Doktorvater: Prof. Dr. M. Wehling

Progesterone receptor membrane component 2 (PGRMC2) zeigt eine starke Sequenzhomologie zu PGRMC1, das sowohl im Ovarialkarzinom, als auch in anderen Krebszellen hoch exprimiert wird und dem eine wichtige Rolle bei der Chemotherapie-Resistenz zugeschrieben wird. Während PGRMC1 bereits eingehend in in vitro Studien untersucht wurde, ist bis heute vergleichsweise wenig über PGRMC2 bekannt. Um die Rolle des PGRMC2 bei der Proliferation und Migration von Ovarialkarzinom-Zellen zu charakterisieren, wurden in dieser Studie PGRMC1 und 2 Knockdown- bzw. überexprimierende Zellen erzeugt. Mit Hilfe der Electric cell-substrate impedance sensing (ECIS) Methode konnte gezeigt werden, dass eine PGRMC2 Überexpression die Migrationsgeschwindigkeit von SKOV-3 Ovarialkarzinomzellen negativ beeinflusst, während eine Reduktion der PGRMC2 Menge eine erhöhte Migrationsrate bewirkt. In diesen Experimenten wurde kein Effekt von PGRMC1 nachgewiesen. Um die Mechanismen dieser Änderung der Migrationsgeschwindigkeit genauer zu charakterisieren, wurde das Aktin-Zytoskelett untersucht. Eine Reorganisation des Aktin-Zytoskeletts lag dem gefundenen Effekt jedoch nicht zugrunde.

Die beiden homologen Proteine PGRMC1 und PGRMC2 haben auch zahlreiche gemeinsame Eigenschaften. Beide Proteine sind im endoplasmatischen Retikulum lokalisiert. Da für PGRMC1 eine Interaktion mit Cytochrom P450 Proteinen bekannt ist, wurde eine mögliche Bindung zweier Cytochrom P450 Proteine mit PGRMC2 untersucht. Dabei konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass PGRMC2 eine stabile Interaktion mit den Proteinen CYP3A4 und CYP21A2 in humanen embryonalen Nierenzellen eingehen kann. Sowohl PGRMC1 als auch PGRMC2 zeigten in dieser Studie keinen Einfluss auf die Viabilität von Knockdown- oder überexprimierenden SKOV-3 Zellen. Ebenso konnte kein Effekt von PGRMC2 auf die cytotoxische Wirkung des Chemotherapeutikums Cisplatin nachgewiesen werden, wie er für PGRMC1 beschrieben wurde. Jedoch verursachte eine Behandlung von SKOV-3 Zellen mit Cisplatin (30-60µM) Steigerung der Expression von PGRMC1, während die Proteinmenge von PGRMC2 reduziert wurde.

In der vorliegenden Arbeit konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass PGRMC2 einen negativen Einfluss auf die Migrationsgeschwindigkeit von SKOV-3 Ovarialkarzinomzellen hat. Außerdem wurde erstmals eine Interaktion von PGRMC2 mit den Cytochrom P450 Proteinen CYP3A4 und CYP21A2 nachgewiesen. Beide Erkenntnisse bieten eine solide Grundlage zur weiteren Erforschung der Migration von Ovarialkarzinomzellen und der physiologischen Funktion von PGRMC2.