



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

**Funktionelle Analyse von Plakophilin 1 und 3 in humanen
Prostatazellen**

Autor: Regina Fischer-Kešo
Institut / Klinik: Zentrum für Biomedizin und Medizintechnik Mannheim
Doktorvater: Prof. Dr. P. Ströbel

Die Plakophiline 1 und 3 (PKP1 und PKP3) sind Mitglieder der Armadillo-repeat-Familie und besitzen neben der wichtigen Funktion als desmosomale Zell-Zellkontaktproteine auch eine zytoplasmatische und nukleäre Form. Im Zytoplasma assoziieren sie mit den RNA-bindenden Proteinen *Poly(A)-binding protein* (PABPC1), *Fragile-X-related protein* (FXR1), *ras-GAP-SH3-binding protein* (G3BP) und *Upframeshift 1 protein* (UPF1). Dadurch wird für PKP1 und PKP3 eine Beteiligung an der Translation und/oder dem RNA-Metabolismus impliziert. Des Weiteren tritt in Prostatakarzinomen eine veränderte PKP1- und PKP3-Expression auf. Aus dieser Beobachtung heraus wird zudem angenommen, dass sie eine Rolle bei der Initiation und Progression des Krebses spielen.

Zur Aufklärung der funktionellen Bedeutung von PKP1 und PKP3 wurden neoplastische und nicht-neoplastische Prostatazelllinien mit verminderter PKP1- und PKP3-Expression verwendet. Mittels Immunblot und qRT-PCR konnte in diesen Zelllinien eine reduzierte Protein- und RNA-Menge der desmosomalen Proteine PKP2 und Desmoplakin festgestellt werden. Dies beruht hauptsächlich auf einer Destabilisierung der mRNA. Im Zuge dieser Arbeit konnte die mRNA dieser desmosomalen Proteine in PKP1- und PKP3-haltigen Komplexen nachgewiesen werden. Ferner zeigte die Untersuchung der Komplexe, dass im Gegensatz zu PABPC1, G3BP und UPF1 zwischen FXR1 und PKP1 sowie PKP3 eine RNA-unabhängige Interaktion besteht. Neben PKP3 besitzt FXR1 gleichfalls einen Einfluss auf die PKP2-mRNA-Expression und vermittelt die Interaktion von PKP2-mRNA zu PKP3.

Beim Vergleich der physiologischen Eigenschaften der Zelllinien fiel auf, dass in den nicht-neoplastischen Zellen der PKP1-*knockdown* zu einer Verminderung der Apoptose führte. Ein Verlust von PKP3 in den Zellen förderte hingegen das Migrationsverhalten und in neoplastischen Zellen die Zellproliferation. Diese Daten deuten darauf hin, dass ein veränderter PKP1- und PKP3-Level die Transformation einer normalen Zelle zu einer Krebszelle begünstigen kann.

Mit Hilfe einer Microarray-Expressionsanalyse konnten weitere Gene identifiziert werden, deren Expression durch PKP1- bzw. PKP3-*knockdown* beeinflusst wurden. Anschließend qRT-PCR-Analysen zeigten zudem, dass PKP3 und FXR1 die Expression weiterer Gene kooperativ regulieren. Für viele der Gene konnte mittels bioinformatischer Analysen in Adenokarzinomen der Prostata eine veränderte Expression festgestellt werden. In dieser Arbeit konnte zudem Ago2, ein Protein des miRNA-vermitteltem mRNA-Abbaus, in PKP3-haltigen Komplexen detektiert werden. Damit wäre eine Beteiligung von miRNAs bei der post-transkriptionellen Regulation der PKP3-Ziel-mRNAs denkbar. Zusammenfassend zeigen die Daten, dass PKP1 und PKP3 Bestandteile von miRNA- und mRNA-haltigen Proteinkomplexen sind und interaktionsabhängig einen Einfluss auf die post-transkriptionelle Genregulation haben.