

1. Einleitung

1.1. Ovarialkarzinome

In westlichen Industrieländern ist das Ovarialkarzinom die führende Todesursache bei den Genitalmalignomen (Horn L.-C. 1995; Aunoble B. 2000). Das Risiko einer Frau, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, beträgt etwa 1,5%.

Dem histologischen Aufbau des Ovars entsprechend, werden die Ovarialtumoren von der WHO (World Health Organization) und der FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) in folgende Gruppen eingeteilt: Epitheliale Ovarialtumoren vom Zölomepithel ausgehend, Stromatumoren und Keimzelltumoren (Riede, Schäfer Allgemeine und spezielle Pathologie, 3. Auflage, S. 848 ff). Diese drei Gruppen werden jeweils in benigne und maligne Ovarialtumoren unterteilt. Etwa 20–30% aller Ovarialtumoren sind maligner Natur. Von diesen Tumoren sind etwa 90% epithelialen Ursprungs und werden dementsprechend als Karzinome bezeichnet.

In der Mehrzahl der Fälle wird die Diagnose erst in einem fortgeschrittenen Stadium (FIGO III und IV, siehe Tabelle 1) gestellt. Frühsymptome, insbesondere bei Malignität, gibt es nicht. Dies ist die Hauptursache dafür, dass die 5-Jahresüberlebensrate nur zwischen 20% und 30% liegt.

Stadium I (a, b, c)	Tumor ist auf ein Ovar oder beide Ovarien beschränkt
Stadium II (a, b, c)	mit Ausdehnung im kleinen Becken
Stadium III	intraperitoneale Metastasierung außerhalb des kleinen Beckens und/oder LK-Befall
Stadium IV	Fernmetastasen; Leberparenchymmetastasen

Tabelle 1: Stadieneinteilung für Ovarialkarzinome nach der FIGO von 1985

Es gibt einige bekannte Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines Karzinoms einhergehen. Epidemiologische Studien sprechen dafür, dass Frauen mit wenigen oder keinen Kindern bzw. Schwangerschaften und Frauen mit geringerem Verbrauch an Ovulationshemmern ein höheres Risiko für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms haben (Hartge *et al.*, 1994). Die auf jede Ovulation folgende notwendige Proliferation des ovarialen

Oberflächenepithels und des Keimepithels birgt immer das Risiko einer Mutation oder einer malignen Transformation. Ereignisse wie Schwangerschaften oder die Einnahme oraler Kontrazeptiva senken die Zahl der ovulatorischen Zyklen und somit auch das Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken (Hartge *et al.*, 1994; Vessey und Painter, 1995). Frauen mit einer positiven Familienanamnese haben ebenfalls ein erhöhtes Karzinom-Risiko. Für die Mehrzahl der Fälle (90–95%) ist jedoch keine Vererbung nachweisbar. Hormonelle Dysregulationen, wie zu niedriges Serum FSH und LH oder erhöhtes Androstendion und Dehydroepiandrosteron, gehen ebenfalls mit einem erhöhtem Risiko für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms einher. Dies gilt auch für entzündliche Beckenerkrankungen und Rötelinfectionen in der Pubertät (Dietrich, Gynäkologie und Geburtshilfe, S. 604 ff, 2000).

1.2. Molekulare Veränderungen in Ovarialkarzinomen

Die Aktivierung von Onkogenen und die Inaktivierung von Tumor-Suppressor-Genen sind wie in allen humanen Tumoren ausschlaggebend für die Entwicklung von Ovarialkarzinomen (Bast *et al.*, 1992).

Die Proteinprodukte der Onkogene sind Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren, Hormonrezeptoren, G-Proteine, Transkriptions- und Replikationsfaktoren (Riede, Schäfer, Allgemeine und spezielle Pathologie, 3. Auflage, S. 346 ff.). Eine vermehrte Expression oder Amplifikation solcher Gene führt zu einem unregulierten Zellwachstum und trägt so entscheidend zur Krebsentstehung bei. Zu den häufigsten Onkogenen im Ovarialkarzinom zählen: *c-ERBB1*, *c-ERBB2*, *c-MYC*, *RAS*, *AKT2*, *c-FMS* und *c-MYB* (Berchuck, 1995; Auersperg *et al.*, 1998; Lynch *et al.*, 1998). So geht z.B. die Überexpression von *c-ERBB1* (Berchuck, 1995) und *c-ERBB2* (Slamon *et al.*, 1989; Berchuck *et al.*, 1990) im Ovarialkarzinom mit einer schlechteren Heilungschance durch eine Chemotherapie und einer verminderten Überlebensrate der Patientinnen einher. Die vermehrte Expression von *RAS* und *c-MYC* im Tumor korreliert ebenfalls mit einer schlechten Prognose (Katsaros *et al.*, 1995).

Eine weitere wichtige Rolle in der Krebsentstehung spielen die Tumor-Suppressor-Gene. Tumor-Suppressor-Gene kontrollieren normalerweise die Zellproliferation und werden im Laufe der Transformation auf unterschiedliche Weise inaktiviert. Hierbei unterscheidet man zwischen Tumor-Suppressor-Genen der Klasse I und Klasse II.

1.2.1. Klasse I Tumor-Suppressor-Gene

Klasse I Tumor-Suppressor-Gene werden durch Mutation oder Deletion der chromosomalen Region inaktiviert. Mutierte Genprodukte verlieren ihre biochemische Funktion und damit ihren hemmenden Einfluss auf die Proliferation und tragen so zur malignen Entartung einer Zelle bei. Zu den anerkannten Klasse I Tumor-Suppressor-Genen gehören z.B. *Rb*, *p53*, *WT1*, *BRCA1*, *BRCA2* (Sager *et al.*, 1997).

Zur vollständigen Inaktivierung der Tumor-Suppressor-Aktivität kommt es meist erst dann, wenn die Aktivität beider Allele verloren geht. Häufig findet man nur ein Allel eines Klasse I Tumor-Suppressor-Genes deletiert, das zweite ist durch epigenetische Mechanismen inaktiviert. Diese Situation wird auch als LOH –loss of heterozygosity– bezeichnet. In Regionen, die in bestimmten Tumoren häufig ein LOH aufweisen, vermutet man daher unbekannte Tumor-Suppressor-Gene. Für Ovarialkarzinome sind LOHs in vielen verschiedenen chromosomalen Regionen beschrieben (Lynch *et al.*, 1998; Launonen *et al.*, 1998, 2000). An Position 17p13 befindet sich das bekannte Tumor-Suppressor-Gen p53. Mehr als 50% aller Krebsarten weisen Mutationen in p53 auf. P53 spielt eine wichtige Rolle bei der DNA-Reparatur. Die LOHs auf 17q21 und 13q wurden als BRCA1 und BRCA2 identifiziert (Zhang *et al.*, 2000). Eine Veränderung beider Gene, insbesondere jedoch BRCA1, ist mit dem familiären Mamma/Ovarialkarzinom Syndrom assoziiert (Easton *et al.*, 1993, 1995). Zwei weitere potenzielle Tumor-Suppressor-Gene, OVCA1 und OVCA2, sind ebenfalls auf Chromosom 17p13 lokalisiert (Schultz *et al.*, 1996).

Eine hohe Inzidenz für LOHs, insbesondere in Ovarialkarzinomen, aber auch in verschiedenen anderen Karzinomen, konnte auf Chromosom 11q22-q25 beobachtet werden (Foulkes *et al.*, 1993; Gabra *et al.*, 1995, 1996; Davis *et al.*, 1996). In einer Studie von Launonen *et al.* wurden in 49% der untersuchten primären Ovarialkarzinome LOHs auf 11q22.3-q25 nachgewiesen. Es zeigte sich auch eine signifikant positive Korrelation zwischen LOHs auf 11q23.3 und einer undifferenzierten Tumorhistologie sowie einer geringeren Überlebenszeit der Patientinnen (Launonen *et al.*, 1998). Diese Region scheint demzufolge eine wichtige Rolle in der Entstehung von Ovarialkarzinomen zu spielen. Auch die beiden Gene *MUC18/Mel-CAM* und *H-REV107-2/TIG3* sind dort lokalisiert. *H-REV107-2/TIG3* ist ein durch Retinoide induzierbares Tumor-Suppressor-Gen auf 11q23 (DiSepio *et al.*, 1998). Das *MUC18/Mel-CAM*-Gen ist mit der Entwicklung von malignen Melanomen assoziiert (Lehmann *et al.*, 1987) und ebenfalls auf 11q23.3 lokalisiert (Kuske und Johnson, 1999). Durch diese Lokalisation und die beschriebenen

Funktionen von *H-REV107-2/TIG3* (siehe unten) kommen beide Gene als potenzielle Tumor-Suppressor-Gene im Ovarialkarzinom in Betracht.

1.2.2. Klasse II Tumor-Suppressor-Gene

Klasse II Tumor-Suppressor-Gene sind im Gegensatz zu Klasse I Tumor-Suppressor-Genen auf DNA-Ebene nicht verändert. Aber das Niveau ihrer Expression ist in Tumoren stark vermindert oder ihre Expression ist vollständig gehemmt. Zu diesem veränderten Expressionsmuster kann es durch die Aktivierung von Protoonkogenen oder durch Alterationen von Klasse I Tumor-Suppressor-Genen kommen. Zum Beispiel stimuliert Wild-Typ p53 die Expression des Angiogenese-Inhibitors Thrombospondin (Dameron *et al.*, 1994), des Signal-Regulators Caveolin-1 (*CAVI*; Bist *et al.*, 2000) und der Serin-Protease Maspin (Zou *et al.*, 2000). Eine Inaktivierung durch Mutation oder der Verlust von p53 führen zum Verlust der transkriptionsaktivierenden Funktion und so zur Suppression von Tumor-Suppressor-Genen. Ein Tumor-Suppressor-Gen muss jedoch nicht einer festen Klasse zugeordnet sein. Vielmehr können tumorassoziierte Gene in einer bestimmten Art von Tumoren der Klasse I, in einem anderen Fall wiederum der Klasse II zugeordnet werden (Sager R., 1997). Ein Beispiel dafür ist BRCA1. Dieses Gen ist bei familiären Mammakarzinomen mutiert (Miki *et al.*, 1994; Futreal *et al.*, 1994). In spontanen Tumoren wurden jedoch verminderte Mengen an BRCA1 mRNA ohne Deletionen oder Mutationen gefunden (Thompson *et al.*, 1995). Aus diesem Grund ist BRCA1 in familiären Mammakarzinomen ein Klasse I Tumor-Suppressor-Gen, in sporadischen Tumoren scheint es aber als Klasse II Tumor-Suppressor-Gen zu fungieren.

Die Krebsforschung hat sich bis vor einigen Jahren hauptsächlich auf die Untersuchung tumorinitiierender genomischer Veränderungen konzentriert und die Bedeutung von differenziell exprimierten Genen und ihre Erforschung vernachlässigt. Heute ist man sich des Potenzials bewusst, welches in der Erforschung solcher Gene liegt. Klasse II Tumor-Suppressor-Gene bieten neue therapeutische Möglichkeiten, denn sie liegen in der Tumorzelle als unmutierte Gene vor. Wenn es gelingt ihre Re-Expression zu induzieren, könnte dies dabei helfen die Proliferation der Tumorzelle zu hemmen (Sager R., 1997).

1.3. *H-REV107-2 / TIG3*

H-REV107-2 ist ein durch Retinsäure induzierbares Gen. Es weist eine 65%ige Homologie zu dem als Klasse II Tumor-Suppressor-Gen bekannten *H-REV107-1* auf (Husmann, Sers *et al.*, 1998; DiSepio *et al.*, 1998). *H-REV107-2* ist in der Literatur auch unter den Bezeichnungen

RIG1 –für retinoid inducible gene 1– (Huang *et al.*, 2000) und *TIG3* –für tazarotene-induced gene 3– (DiSepio *et al.*, 1998) bekannt. Tazaroten ist ein synthetisches Retinsäure-Analogon, welches klinisch zur Behandlung von Psoriasis und anderen epidermalen hyperproliferativen und entzündlichen Hauterkrankungen eingesetzt wird. Um den Mechanismus der antiproliferativen Wirkung von Retinoiden besser verstehen zu können, hat man nach Genen gesucht, die sich durch Tazaroten induzieren lassen. Mittels Differential Display (DD)-PCR konnte aus mit Tazaroten behandelten Keratinozyten eine ca. 600bp lange cDNA, welche die kodierende Sequenz von *TIG3* enthält, isoliert werden. Eine *TIG3*-Expression konnte jedoch nur in den behandelten, nicht aber in den unbehandelten Zellen nachgewiesen werden. Die retinoidabhängige Steigerung der *TIG3*-Expression wurde durch Northern Blot Analysen in Keratinozyten-Kulturen bestätigt. Die von Tazaroten abhängige *TIG3*-Regulation wurde auch *in vivo* untersucht. Psoriasis-Patienten wurden lokal mit Tazaroten bzw. einem Placebo behandelt, nach zwei Wochen wurden Biopsien entnommen und zur RNA-Präparation verwendet. Mittels RT-PCR konnte eine *TIG3*-spezifische Sequenz aus den mit dem Retinoid behandelten, jedoch nicht aus den unbehandelten Biopsien, amplifiziert werden (DiSepio *et al.*, 1998).

1.3.1. Struktur von *H-REV107-2*

H-REV107-2 besitzt eine kodierende Sequenz von 494bp. Das Proteinprodukt umfasst 164 Aminosäuren. Vergleiche mit der Gen-EMBL-Datenbank zeigten eine signifikante Nukleotid- und Aminosäure-Homologie zu dem als Klasse II Tumor-Suppressor-Gen bekannten *H-REV107-1* (Husmann *et al.*, 1998). *H-rev107* wurde ursprünglich aus phänotypischen Revertanten von H-RAS transformierten Ratten-Fibroblasten isoliert (Hajnal *et al.*, 1994). *H-rev107* und sein humanes Pendant *H-REV107-1* werden ubiquitär in normalem Gewebe exprimiert. Im Gegensatz dazu ist die Expression in Tumorzellen häufig vermindert. Eine Überexpression führt zu einer Wachstumssuppression *in vitro* und für *H-rev107* auch *in vivo* (Hajnal *et al.*, 1994; Sers *et al.*, 1997; Husmann *et al.*, 1998). Beide Proteine (*107-1*, *107-2*) weisen eine analoge hydrophobe carboxy-terminale Domäne auf. Sie ist für die Membranverankerung der Proteine verantwortlich. Für die antiproliferative Aktivität der Proteine ist sie ebenfalls von entscheidender Bedeutung. So wird in Tumorzellen, die das Protein in voller Länge überexprimieren, die Koloniebildung wesentlich effizienter inhibiert als in Zellen, die eine verkürzte Form des Proteins ohne diese Domäne exprimieren (Sers *et al.*, 1997; Deucher *et al.*, 2000).

1.3.2. Regulation der *H-REV107-2* Expression

Die Expression von *H-REV107-2* kann sowohl *in vivo* (siehe Punkt 1.3.), als auch *in vitro* durch Retinoide induziert werden. Die Behandlung von Mammakarzinom-Zelllinien mit Tazaroten sowie von Magenkarzinom-Zelllinien mit all-trans Retinsäure (atRA) führten jeweils zu einem Anstieg der *H-REV107-2* Expression. Diese Induktion ist von der Inkubationsdauer und der atRA-Konzentration abhängig. Eine erste Erhöhung der *H-REV107-2* mRNA war nach 6 Stunden zu beobachten. Dies ist in retinoidresistenten Zellen nicht nachzuweisen (DiSepio *et al.*, 1998; Huang *et al.*, 2000).

1.3.3. Expressionsprofil von *H-REV107-2*

Nothern Blot Analysen haben eine *H-REV107-2* Expression in einer Vielzahl von Geweben gezeigt (Lunge, Leber, Niere, Milz, Thymus, Prostata, Ovar, Kolon und peripheren Blut-Leukozyten), nicht jedoch in den korrespondierenden Tumor-Zelllinien (DiSepio *et al.*, 1998).

In einer weiteren Studie wurde die Expression von *H-REV107-2* in Psoriasis, Basalzell- (BCC) und Plattenepithelzellkarzinomen (SCC) der Haut im Vergleich zum gesunden Gewebe untersucht. In normaler und nicht involvierter Haut von Psoriasis-Patienten konnte eine starke Expression der *H-REV107-2* mRNA und des Proteins in der suprabasalen Epidermis und den Hautanhangsgebilden wie Haarfollikeln, Talgdrüsen und kleinen Blutgefäßen nachgewiesen werden. In den untersuchten Psoriasis-Läsionen war die *H-REV107-2* Expression in den basalen und suprabasalen Zellreihen im Vergleich zu gesunder Haut reduziert. In BCC und SCC zeigte sich ein ähnliches Ergebnis. Die *H-REV107-2* Expression war auch hier im Vergleich zur gesunden Haut signifikant reduziert. Weiterhin konnte eine verminderte *H-REV107-2* Expression in aggressiven SCC gegenüber nicht aggressiven SCC nachgewiesen werden (Duvic *et al.*, 2000).

1.3.4. Der Einfluss von *H-REV107-2* auf die Zellproliferation

Mit Hilfe verschiedener Wachstums-Assays wurde der Effekt einer ektopischen *H-REV107-2* Expression auf die Zellproliferation untersucht. Mit *H-REV107-2* stabil transfizierte T47D- (Mammakarzinom) und CHO-Zellen (Chinese hamster ovary) wiesen nach drei Wochen Selektion eine um bis zu 70% verminderte Koloniebildung im Vergleich zur Kontrolltransfektion auf (DiSepio *et al.*, 1998). Weiterhin vermittelt *H-REV107-2* in der Zellkultur eine von der Zelldichte abhängige Wachstumsinhibition (Huang *et al.*, 2000).

1.4. *MUC18* / *Mel-CAM*

MUC18 kodiert für ein membrangebundenes Glykoprotein, das als Ca^{2+} -unabhängiges Zelladhäsionsmolekül (CAM) fungiert. Es ist in heterophile Zell-Zell-Interaktionen involviert (Sers *et al.*, 1993; Johnson *et al.*, 1993; Shih *et al.*, 1997). *MUC18* gehört zur Immunglobulin-Superfamilie und besitzt signifikante Homologie zu anderen CAM aus dieser Familie, wie z.B. N-CAM, I-CAM-1, V-CAM-1, MAG und SC1 (Lehmann *et al.*, 1989; Sers *et al.*, 1993). CD146, A32 Antigen, MCAM, Mel-CAM und S-Endo-1 sind als Synonym für *MUC18* in Gebrauch. Ursprünglich wurde *MUC18* als ein Marker beschrieben, der mit der Invasion und Metastasierung von Melanomen assoziiert ist und über einen monoklonalen Antikörper gegen maligne Melanome identifiziert (Lehmann *et al.*, 1987, 1989). Das *MUC18*-Gen ist auf Chromosom 11q23.3 lokalisiert (Kuske und Johnson, 1999).

1.4.1. Funktion und Regulation der Expression von *MUC18*

Die adhäsive Funktion von *MUC18* wurde dadurch demonstriert, dass Melanom-Zellen an isoliertes und gereinigtes *MUC18* binden (Shih *et al.*, 1994). Mit Zell-Aggregations-Assays wurden die Zell-Zell-Interaktionen genauer untersucht. Mit *MUC18* transfizierte U937-Leukämie-Zellen bilden heterophile Zellaggregate mit *MUC18*-negativen Sbcl-2-Melanom-Zellen, jedoch nicht mit *MUC18* transfizierten U937-Zellen. Sowohl *MUC18*-positive als auch *MUC18*-negative Melanom-Zellen binden an rekombinantes *MUC18* in der soliden Phase. Daher vermutet man, dass *MUC18* die Zell-Zell-Interaktionen über eine heterophile Adhäsion vermittelt. Der *MUC18*-Ligand konnte bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht identifiziert werden (Shih *et al.*, 1999).

Die Aktivierung von *MUC18* durch seinen Liganden führt zur Induktion eines komplexen intrazellulären Signalweges. Dieser kann über einen Ca^{2+} -Einstrom als „second messenger“ die Zytoskelett-Dynamik beeinflussen (Anfosso *et al.*, 2001). *MUC18* fungiert also nicht nur als ein adhäsives Protein, sondern ist auch ein Signalmolekül.

1.4.2. *MUC18* Funktion und Expression in Tumoren

In immunhistochemischen Studien mit *MUC18* spezifischen, monoklonalen Antikörpern konnte eine Immunreaktivität in verschiedenen Geweben nachgewiesen werden (Shih *et al.*, 1998).

In malignen Melanomen besteht eine direkte Korrelation zwischen der *MUC18* Expression und der Eindringtiefe bzw. dem Metastasierungspotenzial des Melanoms (Lehmann *et al.*, 1987;

Luca *et al.*, 1993). Die meisten Melanom-Zellen ko-exprimieren vermutlich *MUC18* und seinen Rezeptor. So scheint es, als tragen die beiden zu einer kohäsiven Interaktion zwischen den Melanom-Zellen bei. Dies ist jedoch nur schwer mit dem Befund zu vereinbaren, dass ein Verlust der interzellulären Adhäsion für die Progression und Metastasierung wichtig ist. Möglicherweise führt aber die Ko-Expression von *MUC18* und seinem Rezeptor in Melanomzellen nicht zur Ausbildung eines soliden Carzinoma insitu, sondern fördert die Aktivierung eines intrazellulären Signals, das für Invasion und Metastasierung von Bedeutung ist. Unterstützt wird diese These durch eine Studie, in der eine Überexpression von *MUC18* in *MUC18*-negativen primären Melanom-Zellen zu verstärktem Tumorwachstum und zur Metastasierung in Mäusen geführt hat (Xie *et al.*, 1997). Alternativ dazu kann der Rezeptor für *MUC18*, der von Melanom-Zellen exprimiert wird, zu einer Zell-Zell-Interaktion zwischen Melanom-Zellen und Endothelzellen beitragen, die *MUC18* sehr stark exprimieren. In Zell-Aggregations-Versuchen haben *MUC18*-positive und negative Melanom-Zellen heterophile Aggregate mit humanen Endothel-Zellen gebildet (Shih *et al.*, 1997). Dies lässt vermuten, dass die Melanom-Endothel-Interaktion während der hämatogenen Metastasierung über die Bindung von *MUC18*, welches vom Endothel exprimiert wird, und dem von Melanom-Zellen exprimierten Rezeptor vermittelt wird. Die Interaktion zwischen Melanom und Endothel durch die Bindung von *MUC18* an seinen Rezeptor beruht sicher nicht nur auf Zell-Zell-Adhäsion. Vielmehr könnte diese Bindung eine Signalkaskade in Gang setzen, die für die Extravasation der Tumorzelle von entscheidender Bedeutung ist (Shih *et al.*, 1999).

Im Gegensatz zur *MUC18* Überexpression im Melanom steht die Suppression des Gens im Mammakarzinom. Normales Mamma-Gewebe und benigne proliferative epitheliale Läsionen exprimieren *MUC18*. In primären und metastasierten Mammakarzinomen ist die *MUC18* Expression hingegen supprimiert. Zusätzlich konnte *in vivo* eine hemmende Wirkung von *MUC18* auf das Tumorwachstum nachgewiesen werden (Shih *et al.*, 1997).

1.5. Ziel der vorliegenden Arbeit

H-REV107-2/TIG3 und *MUC18/Mel-CAM* sind zwei völlig verschiedene Gene. Sie besitzen aber zwei wichtige Gemeinsamkeiten. Sowohl *H-REV107-2/TIG3* als auch *MUC18/Mel-CAM* sind als Wachstumssuppressoren beschrieben (siehe Punkt 1.3.4. und Punkt 1.4.2.). Zudem konnte anhand einer in unserer AG erstellten subtraktiven cDNA-Bank gezeigt werden, dass die *MUC18/Mel-CAM* Expression in KRAS-transformierten ROSE-Zellen (rat ovary surface epithelium) verloren geht. Die zweite Gemeinsamkeit ist die chromosomale Lokalisation. Beide

Gene befinden sich auf 11q23, einer Region, die in humanen Tumoren, speziell im Ovarialkarzinom häufig verloren geht (Launonen *et al.*, 1998).

Die antiproliferative Wirkung von *H-REV107-2/TIG3* und *MUC18/Mel-CAM* sowie ihre Lokalisation auf 11q23, sind der Grund dafür, die Expression beider Gene in humanen Ovarialkarzinom-Zelllinien und Ovarialkarzinomen zu untersuchen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Klärung der Frage, ob *H-REV107-2/TIG3* und *MUC18/Mel-CAM* als Tumor-Suppressor-Gene im Ovarialkarzinom in Betracht kommen. Dazu soll im ersten Schritt die Expression beider Gene in einer immortalen Ovarialepithel-Zelllinie mit der Expression in verschiedenen Ovarialkarzinom-Zelllinien auf RNA-Ebene verglichen werden. Weiterhin soll eine mögliche Abhängigkeit der Expression von der onkogenen RAF/MEK/ERK-Signalkaskade und des onkogenen PI-3-Kinase-Signalweges untersucht werden. Dann wird die Expression von *H-REV107-2/TIG3* und *MUC18/Mel-CAM* in normalem Ovarialepithel und in Ovarialkarzinomen untersucht und verglichen werden. Dies geschieht ebenfalls auf mRNA-Ebene. Abschließend soll durch eine induzierte Überexpression beider Gene in Ovarialkarzinom-Zelllinien der mögliche Einfluss auf das Zellwachstum erforscht werden.