

5. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Klärung der Frage, ob *H-REV107-2* und *MUC18* im Ovarialepithel als Tumor-Suppressor-Gene in Betracht kommen. Die Expression beider Gene wurde in sieben Ovarialkarzinom-Zelllinien, einer Ovarialepithel-Zelllinie und mehreren Ovarialkarzinomen auf mRNA-Ebene untersucht. Zusätzlich wurde der Einfluss einer Überexpression beider Gene auf das Wachstum in den Zelllinien A27/80 und OVCAR-3 untersucht.

H-REV107-2 ist ein durch Retinsäure induzierbares Gen, welches in der Literatur bereits mehrfach als Klasse II Tumor-Suppressor-Gen beschrieben wurde. Über seine Expression im Ovarialkarzinom war bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nichts bekannt. Die Analyse der *H-REV107-2* Expression zeigte, dass *H-REV107-2* im normalen Ovarialepithel *in vitro* exprimiert wird. In vier der sieben Ovarialkarzinom-Zelllinien konnte keine und in neun der 21 untersuchten Ovarialkarzinome eine stark verminderte *H-REV107-2* Expression nachgewiesen werden. Die Blockade der RAF/MEK/ERK-Signalkaskade führte in drei Zelllinien zu einer Reexpression von *H-REV107-2*. Eine reversible Suppression ist ein typisches Merkmal eines Klasse II Tumor-Suppressor-Gens. Eine Überexpression des Gens in der Ovarialkarzinom-Zelllinie A27/80 führte zu einer signifikanten Verminderung des Koloniewachstums um mehr als 60%. In der Zelllinie OVCAR-3 hatte *H-REV107-2* keinen Einfluss auf das Koloniewachstum. *H-REV107-2* ist nicht wie ursprünglich angenommen auf Chromosom 11q23 lokalisiert, sondern auf 11q12, so wie das verwandte Gen *H-REV107-1*. Beide Gene agieren als negative Wachstumsregulatoren, beide sind teilweise über einen aktiven RAF/MEK/ERK-Signalweg supprimiert, und beide führen nach Überexpression zur Hemmung des Wachstums und zum programmierten Zelltod.

MUC18 wurde ursprünglich als Gen identifiziert, welches mit der Invasion und Metastasierung von malignen Melanomen assoziiert ist. Im Mammakarzinom wurde *MUC18* jedoch als Tumor-Suppressor beschrieben. Über seine Expression im Ovarialkarzinom war bis zum jetzigen Zeitpunkt sehr wenig bekannt. Die Expressionsanalyse zeigte, dass *MUC18* im normalen Ovarialepithel *in vitro* exprimiert wird. In vier von sieben Ovarialkarzinom-Zelllinien konnte keine und in zwei der drei untersuchten Ovarialkarzinome eine verminderte *MUC18* Expression nachgewiesen werden. Eine reversible Suppression des Gens im Ovarialkarzinom konnte durch die Experimente nicht gezeigt werden. Aber die Überexpression von *MUC18* in der Ovarialkarzinom-Zelllinie A27/80 führte zu einer signifikanten Hemmung des Koloniewachstums um 44,5%. Diese Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass *MUC18* im

Ovarialkarzinom nicht als Klasse II Tumor-Suppressor-Gen, sondern als Klasse I Tumor-Suppressor-Gen fungiert. Dafür spricht auch die chromosomale Lokalisation auf 11q23.3, einer Region, die in humanen Tumoren häufig verloren geht. Aus publizierten CGH-Analysen der Zelllinien OVCAR-3 und CAOV-3 war ein DNA-Verlust auf 11q21-qter bzw. 11q23-qter bekannt. In beiden Zelllinien konnte aber eine *MUC18* Expression nachgewiesen werden. Weiterhin offen bleibt die Frage, warum *MUC18* in verschiedenen Tumorzelltypen eine unterschiedliche Wirkung entfaltet. Hierfür sind weitere funktionelle Analysen der durch *MUC18* determinierten Regulation des Zytoskelettes notwendig.