

1 EINLEITUNG

Im Rahmen der Karzinogenese epithelialer Gewebe spielen Tumorsuppressor- und Protoonkogene eine zentrale Rolle. In diesem Transformationsprozess unterliegen Zellen einer Genmutation, die unter anderem zu einer veränderten Expressionsrate der Tumorsuppressor- und Protoonkogene führt.

Die Regulation epithelialer Zellproliferation ist durch rezeptorgesteuerte Signaltransduktionskaskaden bestimmt. Diese münden unmittelbar in den Zellteilungszyklus ein, welcher durch Enzyme, die »cyclin-abhängigen Kinasen« (CDK`s) und deren Inhibitoren (CDKI`s), gesteuert wird. Einem der potentesten Vertreter der CDKI`s, dem p21, wird aufgrund antiproliferativer Effekte in epithelialen Zellen eine tumorsuppressive Wirkung zugeschrieben.

TGF- β 1 (Transforming Growth Factor beta 1) reguliert in Assoziation mit seinem Bindungsprotein LTBP-4 (Latent TGF- β Binding Protein 4) verschiedenste Funktionen in epithelialen Zellen, wobei seine antiproliferative und somit tumorsuppressive Wirkung (u. a. durch direkten Einfluss auf die CDKI`s) eine Hauptfunktion darstellt. Mutationen derjenigen Gene, die die TGF- β -Funktion steuern, führen zu Tumoren epithelialer Gewebe, wie zum Beispiel in Mammakarzinomen. Seine extrazelluläre Verfügbarkeit und Aktivität ist von seinen Bindungsproteinen abhängig, mit welchen TGF- β 1 in einem Komplex in den extrazellulären Raum sezerniert wird.

Experimentelle Vorarbeiten zeigen, dass ein Mangel an TGF- β 1 sowohl zu einer reduzierten Expression von tumorsuppressiven CDKI`s, insbesondere p21, führt, als auch eine vermehrte Expression von Protoonkogenen, insbesondere c-myc, bewirkt. Beide Mechanismen bedingen sich gegenseitig, sind somit prokanzerogen und induzieren eine verstärkte und ungehemmte Proliferation epithelialer Zellen.

Inwiefern die regulatorischen Steuerungsmechanismen und Netzwerke des TGF- β 1-Pathways in die des CDKI`s p21 und des Protoonkogens c-myc eingreifen, soll in der vorliegenden Arbeit näher untersucht werden und damit ein Beitrag zur Klärung der Rolle des TGF- β 1 in der frühen Transformation epithelialer Zellen geleistet werden. Insbesondere werden folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Ist die LTBP-4-Expression direkt gekoppelt mit der Expression des CDKI p21 und des Protoonkogens c-myc?

2. Führt eine verminderte LTBP-4-Expression (knock down, genesilencing) zu einer direkten oder TGF- β 1-vermittelten reduzierten Expression von p21 bzw. zu einer vermehrten Expression (Überexpression) von c-myc?
3. Führt eine LTBP-4-Überexpression zu einer direkten oder TGF- β 1-vermittelten Überexpression des p21 bzw. knock down des c-myc?

Für eine Beantwortung dieser Fragen gilt es zu prüfen, inwiefern p21 und c-myc in Zellen mit einer modulierten LTBP-4-Expression einer differentiellen Expression unterliegen. Ziel ist hierbei die Klärung der Korrelation des TGF- β 1-Bindungsproteins LTBP-4 mit dem CDKI p21 und dem Protoonkogen c-myc in der Karzinogenese epithelialer Zellen.

Die Feststellung einer möglichen Vernetzung dieser Signaltransduktionswege leistet einen Beitrag zum Verständnis des Pathomechanismus maligner Epitheltransformation.