

6 Zusammenfassung

Die Ausbildung der Tight junction ist ein Schlüsselereignis bei der Differenzierung polarisierter epithelialer Zellen. Claudine sind Transmembran-Proteine und integraler Bestandteil der Tight junction. Claudin-1 ist ein abdichtendes Barriereprotein, dessen essentielle Bedeutung für die Regulation des Wassertransports bereits in der Haut gezeigt werden konnte. Claudin-2 hingegen spielt durch seine Fähigkeit, kationenselektive Poren innerhalb der Tight junction auszubilden, eine entscheidende Rolle für die parazelluläre Barriere. Physiologische und pathophysiologische Veränderungen der epithelialen Barrierefunktion gehen mit Änderungen der Expression von Tight junction-Proteinen einher.

Diese Arbeit befasst sich mit der Untersuchung der molekularen Mechanismen der Regulation der Genexpression von Claudin-1 und Claudin-2. Genomische DNA, welche die Promotorsequenz des humanen Claudin-1 bzw. Claudin-2 enthält, wurde mittels Reportergen-Analyse funktionell charakterisiert. Die Aktivität der Promotoren von Claudin-1 und Claudin-2 war in einer murinen epithelialen Zelllinie, welche stabil Wnt-1 exprimiert, erhöht. Das sekretorische Glykoprotein Wnt-1 ist ein extrazellulärer Aktivator des Wnt-Signalwegs, der an der Regulation der zellulären Differenzierung und Proliferation beteiligt ist. Für LEF-1, einen nukleären Effektor des Wnt-Signalwegs, konnte eine direkte Interaktion mit spezifischen Bindungsstellen in den Promotoren von Claudin-1 und Claudin-2 gezeigt werden. Die Expression von LEF-1 und β -Catenin führte zu einer Erhöhung der Claudin-1- bzw. Claudin-2-Promotoraktivität. Diese Aktivierung war nach einer Mutation der LEF-1-Bindungsstellen in den Promotoren vermindert. Auch für einen weiteren Effektor des Wnt-Signalwegs, TCF-4, ließ sich eine Steigerung der Claudin-1- bzw. Claudin-2-Promotoraktivität nachweisen. Hieraus lässt sich folgern, dass die Genexpression der humanen Tight junction-Proteine Claudin-1 und Claudin-2 durch den Wnt-Signalweg reguliert werden. Ein weiteres bedeutsames Ergebnis war, dass für die Claudin-2-Promotor-vermittelte Genexpression ein funktioneller Crosstalk zwischen dem Wnt-Signalweg und der Caudal-Related-Homeobox-Protein (Cdx)-abhängigen Transkriptionsaktivierung nachgewiesen werden konnte. Dies zeigt, dass die Regulation der Claudin-2 Genexpression komplexen Interaktionen verschiedener Signalwege unterliegt und nicht einer einzelnen linearen Signalkaskade folgt.

Die differentielle Ausstattung verschiedener Epithelien mit unterschiedlichen Tight junction-Proteinen ist entscheidend für die parazelluläre Barriere. Die Regulation dieser differentiellen Expressionen erfolgt in den Stadien der zellulären Differenzierung und Polarisierung. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass zwei wichtige Signalwege dieser Differenzierungs- und Polarisierungsvorgänge, nämlich der Wnt-Signalweg und die Transkriptionsfaktoren der Cdx-Familie an der Regulation der Expression von Claudinen beteiligt sind.