

Funktionelle Analyse von N33 (TUSC3), einem Gen mit hoher prognostischer Bedeutung beim Ovarialkarzinom

Michael Krainer und Team

Ausgangssituation

Der Eierstockkrebs ist die häufigste Todesursache unter den gynäkologischen Krebserkrankungen und die vierthäufigste Krebstodesursache bei Frauen. Über die Biologie dieser Krebsart ist wenig bekannt und wegen langer Beschwerdefreiheit der Patientinnen wird dieser spät erkannt. Daraus folgt die schlechte Behandelbarkeit und hohe Sterblichkeit.

Ziele

Ziel ist es, die Funktion des Gens N33 in der Biologie des Eierstockkrebs zu bestimmen. Wir haben gezeigt, dass die Expression von N33 im Krebs häufig unterdrückt ist und dass diese Tatsache einen signifikant negativen Einfluss auf die Prognose der Patientinnen hat.

Für die Unterdrückung der Expression ist ein epigenetischer Mechanismus verantwortlich, der unabhängig von der klassischen Mendelschen Genetik funktioniert und immer größere Bedeutung gewinnt.

Ergebnisse

Mittels Zelllinienmodellen, innerhalb derer man gezielt Gene an- und abschalten kann, und Mikroarray-Experimenten, mittels derer man die Expression aller ca. 34.000 Gene auf einen Schlag messen kann, haben wir erste Hinweise auf den Einfluss von N33 auf die Funktionen der Krebszellen gewonnen. Scheinbar sind zwei Signalwege betroffen, die schon lange in der Krebsforschung bekannt sind (TGFB und EGF). Besonders BAMBI, ein noch weitgehend unbekannter Repressor des TGFB Signalwegs, ist indirekt mit der Expression von N33 gekoppelt.

Ausblick

Zur Zeit sind wir dabei, die durch die fehlende Expression von N33 geänderten Eigenschaften der Zellen näher zu charakterisieren und mögliche Angriffspunkte für eine verbesserte Behandlung des Eierstockkrebses zu identifizieren.

Unterschiedliche Morphologie der gleichen Zelllinie mit N33 Expression (oben) und ohne N33 Expression (unten).

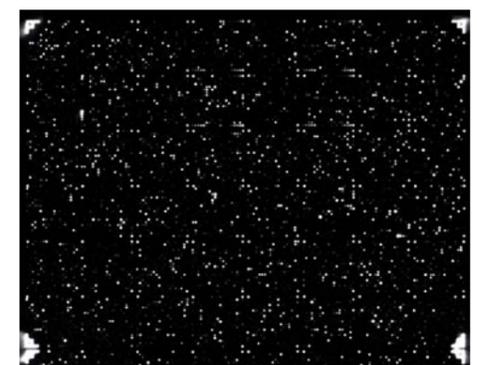
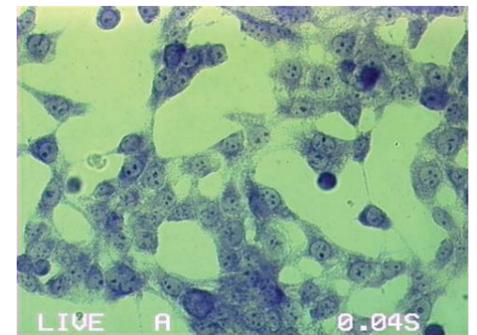


Bild eines Mikroarrays zur Bestimmung der Expression aller bekannten Gene des Menschen. Jeder Punkt entspricht einem Gen, und die Helligkeit der Höhe der Expression. (Manche der regelmäßigen Strukturen sind interne Kontrollen und Eichgeraden für die Quantifizierung)