

Zusammenfassung

Die Ausbildung von Metastasen stellt die häufigste Todesursache von Krebs-patienten und das größte Problem der Tumorthherapie dar. In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass die EDI3-Expression in metastasierenden Endometrium- und Ovarialkarzinomen stark erhöht ist. Außerdem wurde in beiden Krebstypen eine Assoziation zwischen hoher EDI3-Expression und verkürzter tumorfreier Überlebens-dauer der Patienten und somit schlechter Prognose beschrieben. In der vorliegenden Studie konnte EDI3 als Glycerophosphodiesterase charakterisiert werden, welche die Hydrolyse von Glycerophosphocholin zu Glycerin-3-phosphat und Cholin katalysiert. Um einen Überblick über die mögliche Bedeutung von EDI3 und insbesondere die Metastasen-fördernden Eigenschaften zu erhalten, wurde die Expression von EDI3 in verschiedenen humanen Tumorzelllinien verändert. Eine Reduktion der EDI3-Expression in MCF7-, AN3CA- und OVCAR3-Zellen konnte das für diese Zellen typische niedrige GPC/PC-Verhältnis insbesondere durch die Erhöhung der intrazellulären GPC-Konzentration korrigieren. Untersuchungen mit Hilfe des traditionellen *Scratch*-Assays zeigten, dass EDI3 die PKC α -vermittelte Migration von MCF7- sowie AN3CA-Zellen beeinflussen kann. Die Modulation der EDI3-Expression führte in diesen Zelllinien zu Veränderungen der PKC α -Expression auf RNA- und Protein-Ebene, was auf eine mögliche Funktion von EDI3 im Rahmen der Transkriptionskontrolle hindeutet. Weitere Untersuchungen in MCF7- und OVCAR3-Zellen ließen auch einen Einfluss von EDI3 auf die Zelladhäsion sowie das *Spreading* erkennen, zweier Prozesse, die eng mit der Migration zusammenhängen. Der Verlust der zentralen Integrin-Untereinheit β 1 nach EDI3-Knockdown ging mit einer Verschlechterung von Adhäsion und *Spreading* auf einer Fibronectin-Matrix sowie der verspäteten Ausbildung von Membranausstülpungen einher. Die Überexpression von EDI3 in MCF7-Zellen führte entsprechend zu einer Zunahme der Integrin β 1-Expression auf RNA- und Protein-Ebene und war mit einer Verbesserung von Adhäsion und *Spreading* assoziiert. Die zugrunde liegenden Mechanismen konnten im Rahmen dieser Arbeit nicht vollständig aufgeklärt werden; erste Ergebnisse ließen allerdings vermuten, dass EDI3 die Reorganisation des Zytoskeletts und die Ausbildung Fokaler Adhäsionen unabhängig von der FAK/Src-Kaskade sowie den Rho-GTPasen Rac1 und RhoA beeinflusst. Insgesamt gewährt diese Arbeit einen grundlegenden Einblick in die biologische Funktion des ansonsten kaum charakterisierten Enzyms EDI3. Dies ist die erste umfassendere Studie, in der ein Mitglied der GDE-Familie mit der Karzinogenese in Zusammenhang gebracht wird und auch die erste Analyse von EDI3 in humanen Zellen. Die Beobachtungen, dass EDI3 eine Rolle bei der Zelladhäsion, dem *Spreading* und der Migration spielt, bilden den Grundstein für das genauere Verständnis, auf welche Weise EDI3 zur Metastasierung von Tumorzellen beitragen kann.