

## Abstract

Der zellspezifische Transkriptionsfaktor HNF4 $\alpha$  spielt eine zentrale Rolle in der Differenzierung von Hepatocysten und seine Expression geht in Nierenzellkarzinomen des Menschen verloren. In der Hepatomazelllinie HepG2 wird ein mutiertes HNF4 $\alpha$ -Allel exprimiert, diese Mutation betrifft die DNA-Bindedomäne des Transkriptionsfaktors. Im Menschen führen Mutationen im HNF4 $\alpha$ -Gen zu „maturity onset diabetes of the young 1“ (MODY1), einer monogenen Form des nicht Insulin abhängigen Diabetes-mellitus. Ausserdem führt eine Mutation in der HNF4 $\alpha$ -Bindestelle im Promotor des HNF1 $\alpha$ -Gens zu MODY3.

In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass die D69A-Mutante aus der Hepatomazelllinie HepG2 auf einigen Promotoren stärker als der Wildtyp transaktiviert. Die D69A-Mutante verhält sich im Hinblick auf die Hemmung der Zellvermehrung in stabilen INS-1-Klonen wie der Wildtyp. Die geringe Funktionsänderung gegenüber dem Wildtyp macht eine ursächliche Beteiligung der Mutante bei der Tumorentstehung wenig wahrscheinlich.

Die vorgestellten Daten zeigen, dass eine MODY3-assoziierte Mutation im HNF1 $\alpha$ -Gen einen Verlust der HNF4 $\alpha$ -Bindestelle des HNF1 $\alpha$ -Promotors verursacht, durch diese Mutation wird im betroffenen MODY3-Patienten also wahrscheinlich die Expression des HNF1 $\alpha$ -Gens gestört. Die Daten zeigen weiterhin, dass die Transaktivierung durch die MODY1-assoziierten Mutanten R127W, R154X, V255M, Q268X und E276Q abhängig von der Art der Mutation im Vergleich zum Wildtyp verringert ist. Eine Inaktivierung des Wildtyp Proteins durch die Mutanten ist kein allgemeiner Mechanismus bei der Entstehung von MODY1, denn es gibt nur bei der R154X-Mutante Hinweise auf einen schwachen dominant-negativen Effekt.

Sowohl die verringerte Transaktivierung der MODY1-Mutanten als auch der festgestellte Funktionsverlust der HNF4 $\alpha$ -Bindestelle unterstützt die These, dass sich MODY1-Mutationen über eine verminderte Expression des HNF1 $\alpha$ -Gens auswirken.

In dieser Arbeit wurden erstmals Daten präsentiert, die eine Hemmung der Zellvermehrung durch HNF4 $\alpha$  belegen. Die Überexpression von HNF4 $\alpha$  in der  $\beta$ -Zelllinie INS-1 der Ratte führt zu einer geringeren Vermehrung der Zellen, diese Eigenschaft die Zellvermehrung zu hemmen ist in einigen MODY1-Mutanten verlorengegangen. Ausserdem ist die Zellvermehrung in induzierbaren HNF4 $\alpha$ -INS-1-Klonen nach Induktion verlangsamt. Dies spiegelt sich in der progressiven Verringerung des Anteils HNF4 $\alpha$ -exprimierender Zellen

innerhalb eines Klonen wider. Eine ähnliche Verminderung des Anteils HNF4 $\alpha$ -exprimierender Zellen zeigt sich in induzierbaren HEK293-Klonen. Dieser Einfluss von HNF4 $\alpha$  in den undifferenzierten HEK293-Zellen unterstützt die Annahme HNF4 $\alpha$  könnte an der Entstehung von Nierentumoren beteiligt sein.

In einem Modell zur Entstehung von MODY1 wird der fortschreitende Verlust der HNF4 $\alpha$ -Aktivität in  $\beta$ -Zellen des Pankreas als Ursache für die Krankheit vorgeschlagen. Nach diesem Modell geht die Expression des intakten Allels bei MODY1-Patienten in einigen  $\beta$ -Zellen verloren. Diese HNF4 $\alpha$ -defizienten  $\beta$ -Zellen sind in der Insulinsekretion defekt und haben einen Wachstumsvorteil gegenüber den  $\beta$ -Zellen, die noch HNF4 $\alpha$  exprimieren. Durch den Wachstumsvorteil nimmt der Anteil der defekten  $\beta$ -Zellen zu, dies trägt zur Progression der Krankheit bei. Die Eigenschaft von HNF4 $\alpha$  die Vermehrung von Zellen zu hemmen könnte in MODY1- Patienten gestört sein, ein Verlust dieser Eigenschaft könnte zur Entstehung von Tumoren beitragen.