

Veronika Elisabeth Rottmann  
Dr. med.

## **Effekt der DNA-Methylierung auf die Chromatinorganisation im Zellkern**

Geboren am 30. Nov. 1980 in Köln  
Staatsexamen am 21. Juli 2007 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: dkfz  
Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Peter Lichter

Jede Zelle eines Organismus trägt in ihrem Zellkern dieselbe genetische Information. In verschiedenen Zell- und Gewebetypen werden unterschiedliche Teile dieser Information umgesetzt. Die Epigenetik erforscht die Bedeutung von DNA- und Histonmodifikationen. Sie untersucht, wie epigenetische Modifikationen interagieren, die Genexpression regulieren und so das Programm einer Zelle bestimmen. Die Regulation geschieht auf lokaler Ebene durch Veränderung der Zugänglichkeit der DNA-Sequenz für Proteine, aber auch durch Rearrangement größerer Chromatinbereiche. Es wird immer deutlicher, welche Bedeutung Veränderungen des „normalen“ epigenetischen Musters einer Zelle für die Entstehung und den Verlauf von Krankheiten haben. Die potentielle Reversibilität dieser Veränderungen macht man sich u.a. in der Krebstherapie zu Nutze. In dieser Arbeit konnte nach Inkubation einer HeLa-Zelllinie mit Decitabine (5-Aza-2-Desoxycytidin), einem Inhibitor der DNA-Methyltransferasen, eine veränderte Organisation heterochromatischer Bereiche im Interphasezellkern gezeigt werden. Die heterochromatischen Regionen in den mit 5-Aza-2-Desoxycytidin behandelten Zellen sind größer als in den Kontrollzellen, Heterochromatin *clustert*. Der Durchmesser der kleinsten heterochromatischen Domäne betrug  $1.07 \pm 0.14 \mu\text{m}$  (Kontrollzellen), versus  $1.41 \pm 0.25 \mu\text{m}$  (5-Aza-2-Desoxycytidin). Die HeLa-Zellen zeigten ein verlangsamtes Wachstumsverhalten und einen deutlichen Zellzyklusarrest in G2/M. Die Ergebnisse deuten auf die (Re-)Aktivierung von Kontrollmechanismen hin. Möglicherweise kann das *Clustern* von Heterochromatin als morphologisches Korrelat eines veränderten Programms der Zelle, veränderter Genexpression, dem Versuch der Redifferenzierung der HeLa-Zellen (Zervixkarzinomzelllinie) nach Inkubation mit Decitabine verstanden werden. Ein *Clustern* heterochromatischer Bereiche während der Zelldifferenzierung ist für viele Zelllinien gezeigt worden. Die Arbeit zeigt ausserdem ein mögliches Anwendungsgebiet für die verwendeten Bildanalysemethoden auf. Veränderungen der Chromatinstruktur, aber auch andere Veränderungen der Zellmorphologie, könnten in Zukunft als „Marker“ in der Steuerung und Überwachung der Therapie von Patienten eingesetzt werden.