

Sasan Partovi
Dr. med.

Anti-tumorale Eigenschaften von Histondeacetylase-Inhibitoren in chemotherapieresistenten Neuroblastomzellen

Promotionsfach: Kinderheilkunde
Doktorvater: Herr Professor Dr. med. Olaf Witt

Neuroblastome stellen eine der häufigsten pädiatrischen Tumorentitäten dar und weisen insbesondere in höheren Stadien eine sehr ungünstige Prognose auf. Diese Stadien sind gekennzeichnet durch einen disseminierten Befall oder eine MYCN-Onkogen-Amplifikation mit ausgesprochener Resistenz gegen Chemotherapie und Bestrahlung. Die vorliegende Arbeit untersucht die Hypothese, dass durch HDAC-Inhibitoren eine neue Substanzklasse mit epigenetischer Wirkung, Chemotherapieresistenz in Neuroblastomzellen, umgangen werden kann. Die Arbeit gliedert sich in drei Teile. Durch WST-1 Analysen soll gezeigt werden, inwieweit die HDAC-Inhibitoren SAHA und HC-Toxin in der Lage sind, die metabolische Aktivität als Surrogatparameter für Proliferation in Neuroblastomzellen zu verringern. Im zweiten Teil sollen dann mittels Zellzyklusanalysen der Einfluss von HDAC-Inhibitoren auf den Zellzyklus von nativen und chemotherapieresistenten Neuroblastomzellen beschrieben werden. Gleichzeitig wird die SubG1-Fraktion als Hinweis auf Apoptose analysiert. Im dritten Teil soll mittels Western Blot Analysen gezeigt werden, dass die HDAC-Inhibitoren in den Zellmodellen zu einer Inhibition der Enzymaktivität von HDACs führt. Als in vitro Zellmodelle wurden vier verschiedene SK-N-BE (2) Zelllinien verwendet: zum einen native wildtyp Zellen, zum anderen Adriamycin, Etoposid und Cisplatin resistente Zellen. In den WST-1 Analysen kann gezeigt werden, dass sowohl HC-Toxin als auch SAHA die metabolische Aktivität der Neuroblastomzellen konzentrations- und zeitabhängig verringern. Die Sensitivität der Cisplatin resistenten Zellen gegenüber den untersuchten HDAC-Inhibitoren ist besonders deutlich ausgeprägt. Die Zellzyklusanalysen zeigen im Wesentlichen einen Arrest in der G2/M- Phase und teilweise eine Verringerung der S-Phase. Die SubG1-Fraktion erhöht sich insbesondere in den Cisplatin resistenten Zellen, hier scheinen HDAC-Inhibitoren eine besondere Wirkung zu entfalten. Eine längere Inkubationszeit der Neuroblastomzellen mit dem HDAC-Inhibitor zeigt insbesondere für die Etoposid resistenten Zellen ebenfalls eine signifikante Zunahme der apoptotischen SubG1-Fraktion. Zusammenfassend zeigen die Daten, dass HDAC-Inhibitoren in chemotherapieresistenten Neuroblastomzellen Zellzyklusarrest und Apoptose auslösen können, welches für zukünftige klinische Anwendungen von Interesse ist.