Yanyan König
Dr. med.

In-vitro Interaktion zwischen verschiedenen humanen Papillomviren-Typen und adeno-assoziierten Viren Typ 2: Darstellung des kompletten Lebenszyklus von adeno-assoziierten Viren Typ 2 unter der Helferfunktion von humanen Papillomviren

Promotionsfach: DKFZ
Doktorvater: Prof. Dr. med. Jörg Schlehofer

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Interaktion zwischen den HR-HPV-Typen 16 und 18 und AAV-2 zu untersuchen, die Mechanismen der Helferfunktion von HPV für AAV-2 genauer aufzuklären. Die folgenden Fragen standen im Mittelpunkt:
Gibt es einen Unterschied zwischen den beiden HR-HPV-Typen bezüglich der Helferfunktion für AAV-2? Trägt das HPV E2-Gen zur Helferfunktion für AAV-2 bei? Wie wirken Steroidhormone auf die HPV E6/E7-Expression? Welcher Effekt hat eine AAV-Infektion auf die Onkogenexpression vor und nach einer Steroidhormonbehandlung?
In der vorliegenden Arbeit wird gezeigt, dass die HR-HPV-Typen 16 und 18 Helferfunktionen für die Replikation des humanen Parvovirus AAV-2 liefern können. Es wurde dabei den gesamten Lebenszyklus von AAV-2 analysiert, von der DNA-Replikation bis zur Bildung infektiöser Partikeln. Die Helferfunktionen von HPV sind jedoch nicht so effizient wie zum Beispiel die Helferfunktionen durch Adenoviren.
Das HPV-Frühgen E2 spielt offenbar eine untergeordnete Rolle bei der Unterstützung der AAV-Replikation. In den E2-positiven CaSki-Zellen zeigten sich gegenüber den E2-deletierten HeLa-Zellen keine signifikanten Unterschiede in der Quantität der transkribierten AAV-Gene. In der Immunfluoreszenz schien die gebildete Proteinmenge in den CaSki-Zellen sogar der in den HeLa-Zellen zu unterliegen. Auch bei der Bildung infektiöser Nachkommenviren konnte keine Verstärkerfunktion von E2 für die AAV-Vermehrung gezeigt werden.
Bei beiden HPV-Typen wurde die Onkogentranskription durch eine AAV-Infektion nicht verändert. Es wurde daraufhin untersucht, ob sich unter der Bedingung der induzierten Onkogenexpression die E6/E7-Transkriptmenge durch die gleiche AAV-Quantität variieren läßt. Bei der Zelllinie HeLa (HPV 18) zeigte sich nach der Steroidbehandlung mit Dexamethason und Östrogen keine Veränderung der Onkogenexpression. Auch nach der AAV-Infektion entspricht die Menge der E6/E7-Transkripte die der Scheininfektion. Dagegen

scheinen die CaSki-Zellen (HPV 16) Steroidhormon-sensitiv zu sein. So resultierte eine Dexamethason-Behandlung in der Reduktion der HPV 16 E6/E7-Transkription, während ein Östrogenzusatz einen gegenteiligen Effekt auf diese zeigte. AAV-2 konnte die Effekte beider Hormone auf die HPV 16 E6/E7-Transkription antagonisieren.

HR-HPV können als Helferviren für AAV-2 *in vivo* sein. Das frühe HPV-Gen E2 hat keine Verstärkerfunktion bei der AAV-2-Replikation. AAV-2-Infektion antagonisiert Effekte von Steroidhormone auf die HPV-Onkogenexpression.