

Anne Carina Sappok

Dr. med.

Epigenetische Modulation des Östrogen-Rezeptor-negativen Mammakarzinoms

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Ulrich Mahlke, PhD

Der Brustkrebs, auch Mammakarzinom genannt, ist die häufigste Tumorerkrankung der Frau und die häufigste Tumor-Todesursache der Frau. Ungefähr jede achte Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Neben der Größe und der Ausbreitung des Mammakarzinoms ist der Hormonrezeptorstatus ein wichtiger prognostischer Faktor für die Erkrankung. Die Stimulation durch Östrogen unter Bindung an den Östrogenrezeptor α spielt sowohl bei Wachstum und Differenzierung der gesunden Brustdrüse als auch bei der Entstehung und Progression des Mammakarzinoms eine entscheidende Rolle.

Bis zu einem Drittel der Mammakarzinome weisen keine Expression des Östrogenrezeptors α auf und sind Östrogenrezeptor-negativ. Diese Mammakarzinome wachsen also unabhängig von einer Östrogenstimulation und sind daher einer endokrinen Therapie, beispielsweise dem häufig verwendeten Antiöstrogen Tamoxifen gegenüber, nicht zugänglich.

Das Fehlen des Östrogenrezeptors α ist in weniger als 1 % der Östrogenrezeptor-negativen Mammakarzinome auf Mutationen zurückzuführen. Weitaus häufiger scheinen epigenetische Veränderungen die Ursache für die fehlende Expression des Östrogenrezeptors zu sein. Zu den kritischen und relevanten epigenetischen Veränderungen zählen die Methylierung der DNA und die Deacetylierung von Histon-Proteinen.

Die pharmakologische Hemmung der DNA-Methylierung durch 5-Azacytidine oder 5-Aza-2'-desoxycytidine allein oder in Kombination mit der Hemmung von Histon-Deacetylasen durch Trichostatin A resultiert in einer Reexpression des Östrogenrezeptors α . Hierdurch kann eine Sensibilisierung der Karzinomzelle gegenüber einer endokrinen Therapie sowohl *in vitro* als auch *in vivo* erreicht werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Wirkung einer Substanz, die chemisch der Struktur von 5-Azacytidine ähnelt, auf die epigenetisch supprimierte Expression des Östrogenrezeptors α zu prüfen. Diese Substanz sollte klinisch erprobt sein und bereits bei verschiedenen anderen Indikationen eingesetzt worden sein.

Verwendet wurde das Virostatikum Ribavirin, das neben seiner Strukturähnlichkeit zu 5-Azacytidine auch die Methylierung der DNA durch Blockade der SAH-Hydrolase hemmen kann. Die Wirkung von Ribavirin auf den epigenetisch supprimierten Östrogenrezeptor α wurde sowohl allein als auch in Kombination mit Histon-Deacetylase-Inhibitoren untersucht. Diese Behandlung führte zu einer dosis- und zeitabhängigen Reexpression des Östrogenrezeptors α auf mRNA-Ebene. Diese Reexpression konnte durch die Kombination mit den Histon-Deacetylase-Inhibitoren gesteigert werden. Neben der Wirkung auf die mRNA-Expression des Östrogenrezeptors α wurde eine Hemmung des Wachstums der Karzinomzellen durch Ribavirin beobachtet. Nach Absetzen der Ribavirin-Behandlung konnte sowohl der Verlust der Expression des Östrogenrezeptors als auch eine damit verbundene Normalisierung des Zellwachstum nachgewiesen werden. Durch die Kombination von Ribavirin und SAHA, einem Histon-Deacetylase-Inhibitor, konnte eine Sensibilisierung der primär gegenüber einer endokrinen Therapie resistenten Mammakarzinomzellen induziert werden. Zusammenfassend zeigen die Daten, dass die Therapie mit Ribavirin allein oder in Kombination mit einem Histon-Deacetylase-Inhibitor zur Expression eines funktionellen Östrogenrezeptors α und damit zur Sensibilisierung gegenüber einer endokrinen Therapie führt.

Somit konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass ein seit langem bekanntes und bereits für verschiedene Indikationen eingesetztes Medikament eine bisher unbekannte Wirkung auf epigenetische Veränderungen haben kann. Dies könnte sich analog auf andere Medikamente übertragen lassen. Da solche Medikamente schon durch klinische Studien geprüft wurden und man daher zum Beispiel um deren Nebenwirkungen weiß, bieten sie eine Zeit und Kosten sparende Alternative zu neu zu entwickelnden Substanzen.