

Martin Helmut Bender  
Dr. med.

## **MicroRNA-Regulation durch die p53-Familie beim Hepatozellulären Karzinom – Bedeutung für Tumorentstehung und Therapieansprechen**

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktormutter: Prof. Dr. med. Martina Müller-Schilling

MicroRNAs bilden eine relativ neue Klasse - unter dem Begriff „microRNA“ wurden sie erstmals 2001 beschrieben - von kleinen, nicht-kodierenden RNA-Molekülen, die eine bedeutende Rolle als Tumorsuppressoren oder Onkogene in nahezu allen Tumorentitäten spielen.

Ein Beispiel für die tumorsuppressive Bedeutung von microRNAs ist die Regulation der tumorsuppressiven miR-34a durch den Tumorsuppressor p53. Neben dieser Regulation von miR-34a durch p53 wurden bereits in vielen Tumorentitäten microRNAs identifiziert, die einer Regulation durch p53 unterliegen und eine wichtige Rolle in p53-vermittelten Prozessen, wie z.B. Zellzyklusarrest, Zellalterung und Apoptose, spielen.

Im HCC gibt es unseres Wissens bisher keine genauen Erkenntnisse über eine Regulation von microRNAs durch p53; eine Regulation von microRNAs durch das p53-Familienmitglied p73 ist zu Beginn unserer Untersuchungen noch nicht beschrieben worden (Stand: Dezember 2010).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, erste Erkenntnisse über mögliche Regulationen von microRNAs durch p53 und p73 in HCC-Zelllinien zu erlangen, um somit microRNAs zu identifizieren, die möglicherweise eine wichtige Rolle bei Therapieansprechen, Diagnose und Prognose beim HCC spielen.

Durch adenovirale Überexpression von p53 und p73 konnten wir erstmals in Hep3B-Zellen (p53 -/-) zeigen, dass p53 und p73 die Expression von miR-34a, miR-145 und miR-149 induzieren. Während die Induktion der Expression von miR-34a und miR-145 durch p53 in anderen Gewebeatitäten zu Beginn unserer Untersuchungen bereits vorbeschrieben war, handelt es sich bei der Identifikation der Regulation von miR-34a und miR-145 durch p73 um die erste Beschreibung dieses Regulationsmechanismus. Im Falle der Induktion der Expression von miR-149 durch p53 und p73 handelt es sich sowohl für p53, als auch für p73 um die erste Beschreibung einer Regulation dieser microRNA durch p53 und p73.

In weiterführenden Analysen zur klinischen Relevanz der microRNA-Regulation durch p53 und p73 haben wir die Auswirkungen der Behandlung der HCC-Zelllinie HepG2 (p53-, p63-

und p73-positiv) mit verschiedenen Chemotherapeutika auf die Expression von miR-34a, miR-145 und miR-149 untersucht. Hierbei haben wir gezeigt, dass die Chemotherapeutika Doxorubicin, Bleomycin und Mitoxantron über eine Induktion der Expression von p53 und p73 die Expression von miR-34a, miR-145 und miR-149 induzieren. Dies spricht dafür, dass diese drei microRNAs, die alle tumorsuppressive Eigenschaften haben, im HCC eine wichtige Rolle in der Chemotherapie-vermittelten Apoptose von Tumorzellen spielen. Hierfür spricht u.a. auch, dass in anderen Tumorentitäten bereits gezeigt wurde, dass ein Verlust der Expression von miR-34a zu einer Resistenz der Tumorzellen gegenüber Chemotherapeutika führt, die über eine Aktivierung von p53 Apoptose auslösen.

Unsere Arbeitsgruppe hat bereits gezeigt, dass die Aktivierung der p53-Familie (p53, p63 & p73) eine bedeutende Rolle bei Tumorentstehung, Chemotherapieansprechen und Prognose im HCC spielt und dass eine Beziehung zwischen der p53-Familie, dem CD95-Todesrezeptorsystem und der DNA-Schädigungsantwort nach Behandlung mit Chemotherapeutika besteht.

Durch die im Rahmen dieser Arbeit identifizierten microRNA-Regulationen durch p53 und p73 konnten wir diese bisher gewonnenen Erkenntnisse über die Rolle der p53-Familie im HCC um erste Erkenntnisse auf dem relativ jungen Feld der microRNAs erweitern.

Die Ergebnisse der vorgelegten Arbeit liefern damit einen Beitrag zum genaueren molekularen Verständnis des p53-Familiennetzwerks und dessen Funktionen im HCC. Wir erhoffen uns, dass auf Basis der durch diese Arbeit erlangten Erkenntnisse möglicherweise neue therapeutische, diagnostische und prognostische Optionen für das klinische Management des weltweit häufigen und prognostisch ungünstigen Tumors HCC entwickelt werden können.