

Qianchao Wu

Dr. sc. hum.

Regulation of p53 target gene transcription by a TBL1-mediated epigenetic mechanism

DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)

Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Frank Lyko

Trotz unbestrittener Erfolge in der Krebsforschung und zahlreicher Durchbrüche in der Tumorthherapie haben sich die Überlebenszeiten von Patienten nicht wie erwartet verlängert. Trotz der rasanten Entwicklung neuer Krebsmedikamente werden die meisten Patienten noch immer mit konventionellen Methoden wie Strahlen- oder Chemotherapie behandelt. Radio- und Chemotherapie induzieren DNA-Schäden, welche die DNA-Schadensantwort und Apoptose aktivieren, was zur Eliminierung entarteter Zellen führt. Viele Tumore entwickeln jedoch Therapieresistenzen, weshalb die Entwicklung neuer innovativer Therapiestrategien erforderlich ist. Der Tumorsuppressor p53 ist ein zentraler Regulator der DNA-Schadensantwort und spielt eine entscheidende Rolle bei Zellschicksalsentscheidungen nach genotoxischem Stress. Eine Steigerung der p53-Aktivität könnte daher ein faszinierender Ansatz zur Erhöhung der Chemosensitivität von Tumorzellen sein.

In dieser Studie wurde TBL1 als ein neuer Regulator von p53 identifiziert. In ungestressten Zellen konnte mittels RNA-Sequenzierungsanalyse gezeigt werden, dass die Depletion von TBL1 die Expression bestimmter p53-Zielgene wie p21 und PUMA induziert. Mechanistisch fand ich heraus, dass TBL1 und p53 *in vitro* und *in vivo* miteinander interagieren und dass beide an die Promotorsequenzen der p53-Zielgene p21 und PUMA in Abwesenheit von p53-aktivierenden Stimuli binden. Darüber hinaus zeigten Chromatin-Immunopräzipitationsexperimente, dass die Reduktion der TBL1-Expression die Histon-Modifikationen in den Promotoren von p21 und PUMA beeinflusst: die Depletion von TBL1 führt zu einer Zunahme aktivierender Histon-Modifikationen (z. B. H3K9/27-Acetylierung) und zeitlich zu einer Abnahme reprimierender Histon-Modifikationen (z. B. H3K9/27-Trimethylierung). Diese Ergebnisse legen nahe, dass (1.) p53 in Abwesenheit von zellulärem Stress an einen Teil seiner Zielgen-Promotoren bindet und (2.) die Aktivität von Promotor-

gebundenem p53 von TBL1 durch einen epigenetischen Mechanismus unterdrückt wird. TBL1 ist eine Untereinheit der NCoR/SMRT-Repressorkomplexe. Die Depletion des Co-Repressors NCoR oder der Histon-Deacetylase HDAC3, die Teil des Komplexes sind, zeigen den gleichen Phänotyp wie die TBL1-Reduktion: eine Induktion der p53-Zielgenexpression und eine Zunahme der Histon-Acetylierung in den Promotoren von p21 und PUMA. Dies weist darauf hin, dass TBL1 durch die Rekrutierung von Co-Repressoren die p53-Zielgenexpression unterdrückt. Funktionell konnte ich zeigen, dass die Depletion von TBL1 Darmkrebszellen für die Behandlung mit 5-Fluorouracil oder Nutlin-3a sensitiviert.

In dieser Arbeit konnte TBL1 als Repressor der p53-Aktivität identifiziert werden. Die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse zeigen eine neue Strategie auf, die in Zukunft zur Chemosensitivierung von Krebszellen genutzt werden könnte.