

Robert Ventz
Dr. med.

Charakterisierung der Onkogen-Regulation durch Histondeacetylaseinhibitoren in HPV-positiven Zellen

Geboren am 02.12.1976 in Greifswald
Staatsexamen am 4.12.2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Deutsches Krebsforschungszentrum
Doktorvater: Prof. Dr. med. F. Rösl

Inhibitoren der Histondeacetylase (HDI) sind in der Lage bei Zervixkarzinomzellen nach etwa 16-stündiger Behandlung einen Wachstumsarrest in der G1-Phase des Zellzykluses hervorzurufen. Dabei erfolgt die Wachstumshemmung trotz Expression der viralen Onkoproteine, die für die Aufrechterhaltung des tumorigenen Phänotyps notwendig sind. Interessanterweise stellte sich heraus, dass HPV-E6/7-mRNA nach 3- bis 12-stündiger HDI-Behandlung transient herunterreguliert war. Um zu überprüfen, ob diese vorübergehende Suppression eine Voraussetzung für den biologischen Effekt der HDI-Wirkung ist, nahm ich zwei immortalisierte Keratinozytenzelllinien, in welchen die E6/E7-Expression unter der Kontrolle verschiedener regulatorischer Regionen stand. Nach der Behandlung mit Natriumbutyrat (NaB) oder Trichostatin A (TSA) war die HPV-Transkription unter der Kontrolle der HPV16-URR supprimiert, während sie unter der Kontrolle eines Aktin-Promoters sogar zur Überexpression führte. Die transiente HPV-Suppression erfolgte dabei auf der Ebene der Initiation der Transkription. Dennoch zeigten beide Zelllinien unter HDI-Behandlung einen G1-Arrest. Dies illustriert, dass der Wachstumsarrest unabhängig von der viralen Onkogenexpression erfolgt. Zudem zeigte sich, dass der G1-Arrest mit einer p21- und p27-Induktion und den vollständigen Verlust der verminderten CDK2-Aktivität beider Zelllinien einherging. Darüber hinaus induzieren HDI in beiden Zelllinien Apoptose. Damit eröffnen diese Befunde neue Perspektiven für die Behandlung des Zervixkarzinoms und seiner Vorläuferläsionen.