

Boris Roman Alexander Blechacz  
Dr. med.

## **Zytotoxizität, Infektion und Gentransfer humaner Hepatomzelllinien durch das Parvovirus H-1**

Geboren am 27.10.1970 in Berlin.  
Reifeprüfung am 14.06.1991 in Hamburg.  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 92/93 bis WS 99/00.  
Physikum am 13.09.1994 an der Universität Hamburg.  
Klinisches Studium in Heidelberg.  
Praktisches Jahr in Heidelberg und Nizza (Frankreich).  
Staatsexamen am 10.11.1999 an der Universität Heidelberg.

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med. W. Stremmel.

Die tumorsuppressiven Eigenschaften der autonomen Parvoviren sind seit mehr als 30 Jahren bekannt. Apathogen für den Menschen reduzieren sie die Inzidenz spontaner und chemisch induzierter Tumoren im Tiermodell. Sie verhindern die maligne Transformation in nicht-humanen Zellkulturen. Untersuchungen mit autonomen Parvoviren zeigten deren Eignung als Vektoren einer tumorspezifischen Genterapie.

Über die Sensitivität menschlichen Tumorgewebes und humaner Tumorzelllinien gegenüber Parvoviren ist bisher sehr wenig bekannt. Ziel dieser Arbeit war es daher, die onkosuppressiven Eigenschaften dieser Viren an humanen Tumorzellen des HCC zu zeigen und ihre Eignung als Vektoren einer tumorspezifischen Genterapie zu testen.

Die Resultate dieser Arbeit ergaben, daß das Parvovirus H-1 auf die humanen Hepatomzelllinien Hep-3B, Hep-G2 und Huh-7 zytotoxisch wirkt. Die Stärke des zytotoxischen Effektes war von der Infektionsmultiziplicität abhängig. Die morphologischen Untersuchungen zeigten die typischen Zeichen der Apoptose. Auf primäre humane Hepatozyten wirkte die H-1 Infektion nicht zytotoxisch, noch zeigten die primären Hepatozyten Zeichen des programmierten Zelltodes. Desweiteren konnte gezeigt werden, daß die parvovirale DNA nach der H-1 Infektion in den humanen Hepatomzelllinien repliziert. Gleichzeitig wurde das virusspezifische Protein NS1 in diesen Zelllinien nachgewiesen. Es konnte gezeigt werden, daß in den humanen Hepatomzelllinien infektiöse H-1-Viruspartikel produziert werden. Im Hinblick auf die Eignung von Parvovirus H-1 als Vektorsystem für eine tumorspezifische Genterapie wurde die Fremdgen-Expression über rekombinante Viren nachgewiesen.

Damit könnte das Parvovirus H-1 die Grundvoraussetzungen eines Vektorsystems der tumorspezifischen Genterapie des HCC erfüllen.