

Victoria Schmidt
Dr. med.

MCM complex as a critical node in the miR-183 signaling network of high-risk neuroblastoma cells

Fach/ Einrichtung: DKFZ
Doktorvater: Prof. Dr. med. Olaf Witt

Das Neuroblastom ist ein maligner Tumor des sympathischen Nervensystems. Es ist charakterisiert durch seine heterogene Erscheinung. Seine klinische Variabilität reicht von spontaner Regression, über einen stabilen Krankheitsverlauf bis hin zu einer schnellen Metastasierung mit letalem Ausgang. Das Proto-Onkogen MYCN korreliert mit einer schlechten Prognose und wird aufgrund dessen als prognostischer Marker zur Einteilung von Patienten in Risikogruppen herangezogen, um für diese eine adäquate Therapie auszuwählen. Trotz zahlreicher Therapieansätze, stellt vor allem die Chemotherapie-Resistenz ein großes Problem dar und ist mit verantwortlich dafür, dass die Prognose für Hoch-Risiko Patienten trotz Therapieintensivierungen weiterhin sehr ungünstig ist. Vorarbeiten haben gezeigt, dass MYCN zusammen mit der Histone- Deacetylase HDAC2 die miR-183 Expression supprimiert. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass eine Überexpression der miR-183 zu Apoptose führt. In einer kennzeichnungsfreien Massenspektrometrie konnten 85 verschieden ausgeprägte Proteine, welche durch die miR-183 reguliert werden, identifiziert werden. Sechs Vertreter der Minichromosome Maintenance (MCM2-7) Protein Familie wiesen eine verminderte Expression unter der Induktion der miR-183 auf. Eine weitere Kategorie Analyse zeigte eine 14-fache Anreicherung in den Protein Modulen der Kategorie „MCM“. MicroRNA Target Prediction Software Studien konnten ein direktes Targeting der miR-183 an verschiedenen MCM Proteinen vorhersagen. Die Ergebnisse dieser Dissertation zeigen, dass eine Überexpression der miR-183 zur Verminderung der Expression von MCM3 und MCM5 im Western Blot führt, welches die Ergebnisse der vorangegangenen kennzeichnungsfreien Massenspektrometrie Analyse bestätigt. Die Behandlung verschiedener Neuroblastomzellreihen mit pan-HDAC-Inhibitoren oder selektiven HDAC2-Inhibitoren führt zur Reduktion der MCM3, MCM5 und MCM7 Protein Level. In weiteren Versuchen konnten mittels Luciferase Assays MCM3 und MCM5 als direkte Targets der miR-183 identifiziert werden. Des weiteren hatte weder eine Induktion noch eine Depression von HDAC2 einen Effekt auf die Expression der MCM-Proteine. Die erhobenen Ergebnisse zeigen, dass die MCM Proteine direkte Targets in dem durch die miR-183 regulierten Signalnetzwerk sind und somit als kritische Knotenpunkte der tumorsuppressiv wirkenden miR-183 in Neuroblastomen fungieren. Das Wissen über den Einfluss von Klasse I HDAC Inhibitoren auf den MCM Proteinkomplex, verbessert nicht nur die Kenntnisse über die durch individuelle HDACs regulierten Signalnetzwerke, sondern ist auch für die Entwicklung von noch spezifischeren Inhibitormolekülen von großer Bedeutung. Die erhobenen Daten repräsentieren wichtige Schritte in Bezug auf ein besseres Verständnis über die Biologie der Hoch-Risiko Neuroblastome und können möglicherweise eine Basis für die Entwicklung neuer Target orientierter Kombinationstherapien sein.