

Johannes Reiner  
Dr. med.

## **Rolle der epigenetisch regulierten microRNA-555 beim Prostatakarzinom**

Fach/Einrichtung: Urologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Stefan Duensing

Das Prostatakarzinom ist der häufigste nicht-kutane Tumor des Mannes in Deutschland, etwa einer von acht Männern erkrankt im Laufe seines Lebens daran. Ein Charakteristikum des Prostatakarzinoms ist der Einfluss epigenetischer Modifikationen auf seine Pathogenese, die häufig lange vor somatischen Mutationen auftreten. Durch epigenetische Deregulation kommt es dabei vor allem zur DNA-Hypermethylierung von CpG-Inseln, wie sie zum Beispiel im Promotorenbereich von Genen zu finden sind. Neben klassischen Tumorsuppressorgenen wie GSTP1 sind auch regulatorische RNA-Moleküle wie microRNAs von diesen Inaktivierungen betroffen. Die microRNA miR-555 konnte als mögliches Ziel epigenetischer Inaktivierung identifiziert werden und wurde im Rahmen der vorliegenden Doktorarbeit bezüglich ihres Einflusses auf Emi1-vermittelte Regulierungsvorgänge innerhalb mehrerer Prostatakarzinomzelllinien untersucht, die in Zusammenhang mit Kanzerogenese stehen könnten.

Es konnte gezeigt werden, dass die Transfektion von LNCaP-Zellen mit einem miR-555 mimic eine verminderte Expression von Emi1-mRNA und Emi1 nach sich zieht. Damit verbunden zeigte sich ein Anstieg von p27<sup>Kip1</sup> im Vergleich zu Kontrollzellen. Der direkte Nachweis einer Interaktion zwischen miR-555 und Emi1-mRNA gelang nicht, allerdings verlangsamte die Transfektion mit miR-555 mimic die Proliferation von LNCaP-Zellen signifikant. Darüber hinaus induzierte die Transfektion mit miR-555 mimic zelluläre Seneszenz, was einen Schlüssel für neue therapeutische Ansätze darstellen könnte. Die Emi1-Depletion von Zellen machte diese verstärkt vulnerabel gegenüber DNA-Schäden durch ionisierende Strahlung. Die immunhistologische Untersuchung von Prostatakarzinompräparaten zeigte eine Expression von Emi1 in der Mehrzahl der Proben, allerdings konnte keine Relevanz der Färbemuster bezüglich Tumorstadium oder Prognose gefunden werden.

Die Bedeutung regulatorischer RNA-Moleküle für die Kanzerogenese konnte in der Vergangenheit immer wieder gezeigt werden, auch die hier beschriebene miR-555 hat das Potential, die Zellproliferation von LNCaP-Zellen zu beeinflussen. Offen bleibt zunächst die Frage, ob dem Effekt auf Emi1 und nachgeschaltete Signalachsen eine Interaktion zwischen miR-555 und der Emi1-mRNA zugrunde liegt, oder ob miR-555 über einen anderen Signalweg wirkt und Emi1 sekundär beeinflusst. Auch konnte nicht hinreichend geklärt werden, ob durch eine demethylierende Behandlung die Expression von miR-555 soweit wiederhergestellt werden kann, um einen therapeutischen Effekt zu erzielen. Unabhängig davon bietet die Erkenntnis, dass unter dem Einfluss von miR-555 die Expression von Emi1 in LNCaP-Zellen vermindert ist und diese in die Seneszenz gedrängt werden, Ansätze für Folgeexperimente, um die Rolle von miR-555 weiter zu klären.

Ausgehend von der Beobachtung, dass die möglicherweise epigenetisch inaktivierte miR-555 Zellen in ihrem Wachstum hemmen kann, eröffnen sich therapeutische Perspektiven: die Inaktivierung durch Hypermethylierungen könnte durch den Einsatz demethylierender Substanzen aufgehoben werden, um so eine tumorsupprimierende Funktion durch die miRNA wie-

derherzustellen; aber auch ein Einsatz von miRNAs in therapeutischer Intention ist denkbar. Beide Ansätze werden derzeit in Studien verfolgt und begegnen uns möglicherweise in der Zukunft als Therapie für das Prostatakarzinom.