

Teodora NICOLA

Dr. med.

**Untersuchungen zu Papillomvirus-Infektionen von Prostata-, Harnblasen- und Tonsillen-Karzinomen sowie genetischen Aberrationen auf Chromosom 10q24 bei Prostata-Karzinomen.**

Geboren am 22. 02. 1971 in Temeschwar-Banat, Rumänien

Reifeprüfung am 15. 09. 1989 in Temeschwar-Banat

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS/WS 1990 bis SS/WS 1996

Physikum am 24. 07. 1996 an der Universität Karl-Franzen, Graz, Österreich

Klinisches Studium in Graz, Österreich

Praktisches Jahr in Graz, Österreich

Staatsexamen am 26. 07. 1996 an der Universität Karl-Franzen, Graz, Österreich

Promotionsfach: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. S. Pomer

Aus früheren Untersuchungen ist bekannt, daß humane Papillomviren (HPV) die Ursache der meisten Zervixkarzinome sind. Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit soll geklärt werden ob und inwieweit Papillomviren auch eine Rolle bei Prostata- und Blasen-Karzinomen spielen. Sie wurden mit Karzinomen aus dem Kopf-Hals-Bereich verglichen, bei denen bereits bekannt ist, daß häufig, jedoch nicht so häufig wie bei Zervixkarzinomen, HPV-Infektionen vorkommen. Da die HPV-Integration auf verschiedenen Chromosomen in der Regel in Nähe von Proto-Onkogenen, fragilen Stellen und chromosomalen Bruchpunkten stattfindet, wurden parallel zum HPV-Nachweis molekulargenetische Analysen mittels Mikrosatelliten-Bestimmungen durchgeführt, um die Häufigkeit von genetischen Aberrationen auf dem langen Arm vom Chromosom 10 (10q24) zu bestimmen. Bei Prostata-Karzinomen, malignen Melanomen und Glioblastomen sind genetische Aberrationen in der chromosomalen Region 10q23-10q24 bereits beschrieben worden. In dieser Lokalisation wurde auch eine HPV6-DNA Integration in einem Tonsillenkarcinom gefunden. Zum Nachweis der HPV-DNA in den von Prostata-, Blasen- und Tonsillen-Karzinomen stammenden Proben, wurde eine Kombination von Polymerase-Kettenreaktions-(PCR)-Ansätzen verwendet und die Ergebnisse mittels Southern-Blot der Amplifikationsprodukte und Hybridisierung der Blots mit "spezifischen" oder "consensus" Oligo-nukleotid-Sonden bzw. Sequenzierung bestätigt. Dabei konnten HPV-Infektionen in 2/17 Prostata- (11,7%), 6/26 Blasen- (23%) und 11/23 Tonsillen-Karzinomen (47,8%) diagnostiziert werden. Des Weiteren wurden 97 Proben (nach Mikrodisektion) von 19 Prostatakarzinom- und 65 Proben von 13 malignen Melanom-Patienten auf Aberrationen der Mikrosatelliten D10S541 bzw. D10S215 hin untersucht. Bei Prostata-Karzinomen wurden in 68,4% der Fälle genetische Aberrationen nachgewiesen, darunter 4/19 (21%) Allelverluste und 9/19 (47,3%) chromosomale Instabilitäten. Bei malignen Melanomen hingegen wurden in 46% der Fälle Aberrationen nachgewiesen, darunter 3/13 (23%) Allelverluste und 3/13 (23%) chromosomale Instabilitäten. HPV-Infektionen in Prostata- und Blasen-Karzinomen konnten eindeutig nachgewiesen werden, allerdings in geringerer Häufigkeit als in Tonsillen-Karzinomen. Dabei sind Veränderungen in der chromosomalen Region 10q23-10q24 in Prostata-Karzinomen und malignen Melanomen häufig, unabhängig vom HPV-Befall. Inwiefern ein kausaler Zusammenhang zwischen HPV-Befall und Tumorentstehung auch in diesen Tumoren besteht müssen künftige Untersuchungen klären, insbesondere auch ob diese Infektionen und chromosomale Aberrationen eine prognostische Bedeutung haben könnten. Die Kombination von virologischen und molekulargenetischen Methoden könnte in Zukunft einen wichtigen Beitrag zur Krebsdiagnostik und Therapie darstellen.