

Zusammenfassung

Martina Carmen Andrea Heller
Dr. med.

Expression und funktionelle Bedeutung von Apolipoprotein B mRNA Editing Enzyme, Catalytic Polypeptide-like 3 Proteinen bei urologischen Tumorerkrankungen des Mannes

Fach/Einrichtung: Urologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Stefan Duensing

Die Apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptides-like 3 (APOBEC3)-Proteinfamilie besteht aus sieben Cytidindesaminasen, die eine wichtige Rolle bei Abwehr von Retrotransposons und Viren spielen, aber auch als endogene Mutatoren zur Tumorentstehung beitragen. Die Bedeutung von APOBECs bei der Entstehung und Progression urologischer Tumoren ist bisher wenig untersucht.

In der vorliegenden Arbeit wurde zunächst die Rolle von APOBEC3A beim Peniskarzinom untersucht, da es dort einen engen Zusammenhang zwischen einer Infektion mit onkogenen Viren (Humanen Papillomviren, HPV) und der Tumorentstehung gibt. Es konnte gezeigt werden, dass APOBEC3A in den invasiven Bereichen eines Peniskarzinoms in der Mehrzahl der Fälle reduziert ist, wenn es sich um HPV-negative Tumore handelte. In HPV-positiven Tumoren dagegen blieb die APOBEC3A-Expression im invasiven Tumoranteil erhalten. Darüber hinaus zeigte sich in den Karzinomen mit hoher APOBEC3A-Expression ein Trend zu einer verminderten Zellproliferation. Diese Ergebnisse werfen eine Reihe von Fragen auf, insbesondere die der Interaktion zwischen HPV und APOBEC3A und die Bedeutung von Selektionsprozessen bei der Tumorinvasion. Insgesamt unterstreichen die Ergebnisse dieses Teils der Arbeit, dass APOBEC3s eine komplexe Rolle bei der Tumorprogression spielen, wobei diese Komplexität aus der hier beschriebenen Rolle als mögliche Tumorsuppressoren und der bekannten Funktion als endogene Mutatoren entspringt.

Neben dem Peniskarzinom wurde auch das Prostatakarzinom untersucht. Das Prostatakarzinom ist nicht nur der häufigste nicht-kutane Tumor des Mannes, sondern es wurden bereits Hinweise auf einen Einfluss von APOBEC auf die Tumorentstehung und Progression im Prostatakarzinom gefunden. Basierend auf Ergebnissen unserer Arbeitsgruppe, die eine signifikant erhöhte Expression von APOBEC3B-mRNA in primären Prostatakarzinomen zeigten, wurde in dieser Arbeit die funktionelle Bedeutung dieser Überexpression näher charakterisiert. Dabei konnte gezeigt werden, dass APOBEC3B DNA-Doppelstrangbrüche induziert. Gleichzeitig wurde eine deutliche Veränderung der Expression von Faktoren der basalen Transkriptionsmaschinerie gefunden, die auf einen Shut-down der Gentranskription hindeutet. Diese neuen Ergebnisse werfen wiederum eine Reihe von Fragen auf, die um die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen, die zellulären Konsequenzen und die Bedeutung für die Tumorprogression kreisen.

Insgesamt konnte in der vorliegenden Arbeit am Beispiel zweier urologischer Tumorentitäten gezeigt werden, dass APOBEC3s eine wichtige Rolle bei der Tumorprogression, der intratumoralen Heterogenität und der zellulären Funktionalität spielen. Weiterhin können diese Ergebnisse, insbesondere beim Prostatakarzinom, zur Identifizierung neuer therapeutischer Vulnerabilitäten herangezogen werden, woraus sich möglicherweise neue präzisions-onkologische Ansätze ergeben.