

Antonia Sophie Däschle  
Dr. med.

## **Einfluss von Metformin auf die virale Onkogenexpression und das Wachstum HPV-positiver Zervixkarzinomzellen**

Fach/Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)  
Doktorvater: Prof. Dr. Felix Hoppe-Seyler

Zervixkarzinome sind weltweit die vierthäufigste krebsbedingte Todesursache bei Frauen. Sie werden durch Infektionen mit onkogenen Typen humaner Papillomaviren (HPVs) ausgelöst. Die Expression der viralen *E6/E7*-Onkogene gilt als essenziell für die Entstehung und Aufrechterhaltung des malignen Phänotyps von Zervixkarzinomzellen. Eine Hemmung der *E6/E7*-Expression führt in HPV-positiven Tumorzellen unter den meisten Konditionen zu einer raschen Seneszenzinduktion, die klassischerweise als ein irreversibler Wachstumsarrest angesehen wird. Daher gelten *E6/E7* als wichtige Angriffspunkte, um gezielte Therapien gegen HPV-induzierte Zervixkarzinome zu entwickeln.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es den Einfluss des Antidiabetikums Metformin, das in letzter Zeit auch aufgrund einer möglichen antitumorigenen Wirkung Aufmerksamkeit erweckt hat, auf die Expression der viralen *E6/E7*-Onkogene und den Phänotyp HPV-positiver Zervixkarzinomzellen aufzuklären.

Es zeigte sich, dass Metformin zu einer dosis- und zeitabhängigen Hemmung der viralen *E6/E7*-Onkogenexpression führt, die sowohl auf Protein- als auch Transkriptebene deutlich nachweisbar war. Der Effekt ist glukoseabhängig und kann durch unphysiologisch hohe Glukosekonzentrationen konterkariert werden. Die durch Metformin induzierte *E6/E7*-Repression ist verknüpft mit einem Zellzyklusarrest und einer Hemmung der Proliferation HPV-positiver Tumorzellen. Interessanterweise werden sowohl die antiproliferative Wirkung als auch die HPV-Onkogenrepression unter Metforminbehandlung nach einer Rekultivierung in metforminfreiem Medium aufgehoben. Diese Reversibilität des metformininduzierten Wachstumsblocks impliziert, dass sich HPV-positive Tumorzellen unter Metformin der Seneszenzinduktion entziehen können, die normalerweise durch eine Hemmung der viralen Onkogenexpression ausgelöst wird. Seneszenzassays bestätigen, dass die Seneszenzinduktion in HPV-positiven Tumorzellen unter Metformin ausbleibt. Apoptoseassays zeigen außerdem, dass die antiproliferative Metforminwirkung auf HPV-positive Tumorzellen, insbesondere nach längerer Anwendung, auch eine apoptotische Komponente besitzt.

Zusammengefasst führten diese Resultate zu neuen Erkenntnissen über die Effekte von Metformin auf die Virus-Wirtszell-Wechselwirkung in HPV-positiven Zervixkarzinomzellen. Sie stellen außerdem eine Grundlage für weiterführende Studien dar, die sich mit den molekularen Mechanismen der HPV-Onkogenrepression, der Seneszenzregulation HPV-positiver Tumorzellen und ihrer therapeutischen Empfindlichkeit befassen.