

Zusammenfassung

Katharina Federica Körholz
Dr. med.

Transcriptional regulation of autophagy: Identification of autophagy regulators as potential effectors of targeted therapy in neuroblastoma.

Fach/Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Doktormutter: Priv.-Doz. Dr. phil. nat. Ina Oehme

Das Neuroblastom ist der häufigste solide extrakranielle Tumor des Kindesalters. Mit konventionellen Therapiestrategien sind die Mortalitätsraten bei Patient:innen mit fortgeschrittenen Stadien und in Rezidiv-Situationen hoch. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit neue therapeutische Strategien für ebendiese Patient:innen zu entwickeln. Autophagie ist ein zellulärer Abbauprozess, der in engem Zusammenhang mit Tumorgenese steht. Abhängig vom Tumorstadium und den Gegebenheiten kann Autophagie einerseits Tumorgenese unterdrücken oder aber Therapieresistenz unterstützen und damit Tumorprogress bedingen. In fortgeschrittenen Neuroblastomstadien konnte Autophagie im Zusammenhang mit Therapieresistenz beobachtet werden. Um dies zu überwinden, könnte das therapeutische Eingreifen in die Autophagie eine mögliche Option darstellen. Histondeacetylasen (HDACs) spielen in tumorrelevanten Prozessen eine Rolle. Durch ihre gute Arzneitauglichkeit wurden HDAC-Inhibitoren (HDACi) als Krebs-gerichtete Medikamente entwickelt. HDACs können weiterhin Autophagie modulieren, der genaue Mechanismus ist bisher jedoch noch nicht vollständig verstanden. In dieser Arbeit habe ich die Auswirkung der Breitband-HDACi Vorinostat und Panobinostat auf die transkriptionelle Regulation von Autophagie untersucht. Insbesondere die Aktivität der Transkriptionsfaktoren TFEB und Mitglieder der FOXO-Transkriptionsfaktorfamilie sowie der autophagische Umsatz in Neuroblastomzellen wurden hierbei beleuchtet. Sowohl Vorinostat- als auch Panobinostat-Behandlung führten zu einer Zunahme des autophagischen Umsatzes und des lysosomale Kompartiments in Neuroblastomzellen und begünstigten die Expression von Autophagiegenen. Beide HDACi regten darüber hinaus die nukleäre Translokation der Autophagietranskriptionsfaktoren FOXO1 und FOXO3a an, nicht jedoch die von TFEB. Darüber hinaus konnte ich zeigen, dass der kombinierte Knockdown von FOXO1 und FOXO3a die HDACi induzierte Expression von Autophagiegenen abschwächt. Eine Kombinationsbehandlung mit einem der beiden HDACi mit Autophagie-modulierenden Substanzen, wie beispielsweise Rapamycin oder Chloroquine reduzierte das Wachstum und steigerte die Zelltod-Rate von Neuroblastomzellen in Kultur. Zusammenfassend deuten die Ergebnisse auf eine Breitband-HDACi induzierte Autophagieinduktion hin, die bereits auf transkriptioneller Ebene stattfindet. Die Kombinationsbehandlung von HDACi mit Autophagiemodulatoren zeigte sich effektiv in Hochrisiko-Neuroblastomzellen. Damit liefern diese Ergebnisse neue Einblicke, die zur Verbesserung der Therapie von Hochrisiko-Neuroblastomen beitragen können.