

Identifizierung von durch epigenetische Mechanismen regulierten Genen in Bronchialkarzinomen

Sabine Zöchbauer-Müller und Team

Ausgangssituation

Das Bronchialkarzinom zählt zu den häufigsten Krebstodesursachen weltweit. Ein besseres Verständnis der Mechanismen, die bei der Entstehung von Bronchialkarzinomen eine Rolle spielen, ist daher unerlässlich. Epigenetische Mechanismen (DNA-Methylierung, Histon-Azetylierung) spielen bei der Inaktivierung von Genen, die letztlich zur Entstehung und zum Fortschreiten von Bronchialkarzinomen führen, eine wesentliche Rolle.

Ziele

Bisher sind nur wenige dieser epigenetisch regulierten Gene bekannt. Wir haben deshalb genomweite DNA Microarray Analysen zur Identifikation solcher Gene durchgeführt, wobei Bronchialkarzinomzelllinien mit einer demethylierenden Substanz (5-Aza-CdR) und/oder mit einem Histon-Deazetylierungsinhibitor (Trichostatin A) behandelt und diese Ergebnisse mit jenen von unbehandelten Zelllinien verglichen wurden.

Ergebnisse

Eine Vielzahl von Genen wurde nach Behandlung der Bronchialkarzinomzelllinien mit diesen Substanzen exprimiert. Dabei konnten wir zahlreiche Gene identifizieren, deren Regulation durch die DNA Methylierung und/oder die Histon-Azetylierung bisher unbekannt waren. Diese Gene sind an allen wesentlichen Mechanismen, die bei der Krebsentstehung eine Rolle spielen, beteiligt.

Ausblick

Wir planen nun den Methylierungsstatus selektionierter Gene in einer großen Anzahl primärer Bronchialkarzinome zu untersuchen. Diese Ergebnisse sollen in weiterer Folge mit klinisch-pathologischen Charakteristika der Patienten verglichen werden. Insgesamt sollen unsere Ergebnisse zu einem besseren Verständnis der Entstehung von Bronchialkarzinomen beitragen. Darüber hinaus können sie für die Entwicklung neuer Therapiestrategien von Bedeutung sein.

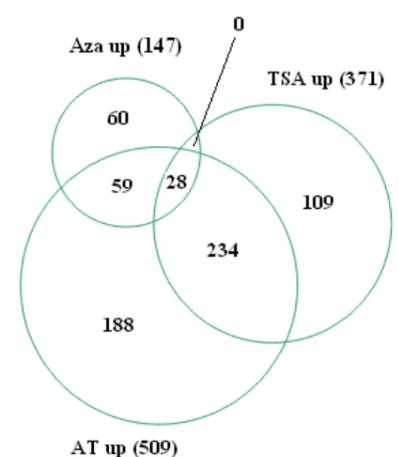


Abbildung 1 Venn Diagramm. Zusammenfassung der Anzahl und Überlappungen der nach Behandlung der Lungen Adenokarzinomzelllinie A549 mit entweder Aza-dC, TSA oder einer Kombination aus Aza-dC und TSA hinaufregulierten Gene.

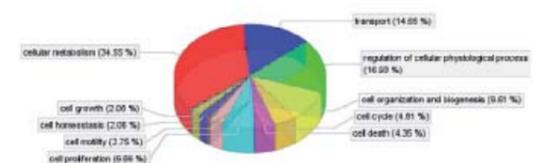


Abb. 2: Gene Ontology Analyse. Einteilung der identifizierten Gene nach ihrer Beteiligung an bestimmten biologischen Prozessen.