



Jörg Fahrer

Jahrgang 1978. 1999 – 2004 Studium der Lebensmittelchemie an der Universität Karlsruhe. 2004 – 2007 Dissertation an der Universität Konstanz. 2008 – 2011 Postdoktorand am Universitätsklinikum Ulm. Seit 2012 Gruppenleiter am Institut für Toxikologie der Universitätsmedizin Mainz. Seit 2010 Fachtoxikologe (DGPT).

Name des Preises

DGPT-Posterpreis für den Bereich Toxikologie

Titel

PARP1-Defizienz schützt gegenüber der Colitis-assoziierten Dickdarmkrebsentstehung

Jörg Fahrer

Institut für Toxikologie, Universitätsmedizin Mainz

Die Poly(ADP-Ribose) Polymerase-1 (PARP-1) ist an verschiedenen zellulären Prozessen beteiligt [1] und fördert unter anderem die Basenexzisionsreparatur. Dieser DNA-Reparaturweg ist verantwortlich für die Entfernung von modifizierten DNA-Basen, wie z.B. DNA-Alkylierungsschäden. Diese Läsionen werden durch N-Nitrosoverbindungen (NOC) verursacht, welche kausal mit der Entstehung von Dickdarmkrebs verknüpft sind [2]. Transgene Mäuse mit einem Knockout von *PARP-1* weisen eine erhöhte Empfindlichkeit und genomische Instabilität nach Behandlung mit alkylierenden Agenzien auf [3].

Das Ziel der Studie war es, die Rolle der PARP-1 bei der NOC-induzierten, Colitis-getriebenen Dickdarmkrebsentstehung zu untersuchen. Hierzu wurden PARP-1 profiziente (WT) und -defiziente (*PARP-1^{-/-}*) Mäuse mit einem Zweistufenprotokoll der kolorektalen Karzinogenese behandelt, das auf dem Initiator Azoxymethan (AOM) und dem Promotor Dextran-Natriumsulfat (DSS) basiert. Die Inflammation und die Tumorentstehung im Dickdarm wurden mit Hilfe einer non-invasiven Mini-Endoskopie verfolgt. WT-Mäuse zeigten eine Dosis-abhängige Tumorinduktion, wohingegen in *PARP-1*-defizienten Tieren eine stark reduzierte Tumorlast beobachtet wurde. Um die Bedeutung von PARP-1 bei den unterschiedlichen Stufen der Dickdarmkrebsentstehung genauer zu beleuchten, wurden zunächst die AOM-induzierte DNA-Schädigung und die nachfolgende Schadensantwort untersucht. *PARP-1^{-/-}* und WT-Mäuse wiesen einen vergleichbaren Spiegel an O⁶-Methylguanin DNA-Addukten auf, welche als stark prä-mutagene Läsionen die kolorektale Karzinogenese initiieren, und zeigten eine ähnliche Depletion der O⁶-Methylguanin-Reparaturaktivität in der Leber und dem Kolon. Weiterhin konnten wir keine Unterschiede bezüglich der Zellproliferation und der AOM-abhängigen

Zelltodinduktion zwischen beiden Mausstämmen feststellen. Da PARP-1 ein bekannter Co-Regulator des pro-inflammatorischen Transkriptionsfaktors NF- κ B ist, wurde dann die DSS-induzierte Inflammation im Dickdarm durch Mini-Endoskopie erfasst, die in PARP1^{-/-} Tieren deutlich schwächer ausgeprägt war. In Einklang hierzu offenbarte die immunhistochemische Färbung von infiltrierten Leukozyten eine abgeschwächte Entzündungsantwort im Dickdarm von PARP-1^{-/-} Tieren.

Zusammengefasst demonstrieren unsere Ergebnisse, dass eine PARP-1 Defizienz vor der Entstehung Colitis-assoziiierter Dickdarntumore schützt, was signifikante Implikationen für deren Ätiologie und Therapie hat.

Literatur:

[1] Thomas C. and Tulin AV (2013) Poly-ADP-ribose polymerase: machinery for nuclear processes. Mol Aspects Med. 34(6):1124-37.

[2] Fahrer J and Kaina B. (2013) O⁶-Methylguanine-DNA Methyltransferase (MGMT) in the Defense against N-Nitroso Compounds and Colorectal Cancer. Carcinogenesis. 34(11):2435-42.

[3] Shall S and de Murcia G (2000) Poly(ADP-ribose) polymerase-1: what have we learned from the deficient mouse model? Mut Res. 460(1):1-15.

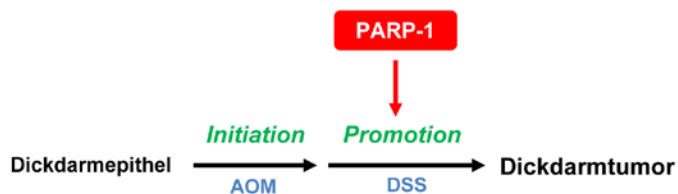


Abb. 1: PARP-1 fördert die Inflammationsgetriebene Dickdarmkrebsentstehung.