

Nina Kaerger
Dr. med.

Analyse des Wnt- Signaltransduktionsweges im papillären und konventionellen Nierenzellkarzinom

Geboren am 27. Juni 1981 in Duisburg
Staatsexamen am 25. Juni 2008 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Labor für Molekulare Onkologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Gyula Kovacs

Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit bestand darin, die Rolle des kanonischen Wnt-Signaltransduktionsweges in der Pathologie der papillären und konventionellen Nierenzellkarzinome zu analysieren. Eine Mutationsanalyse papillärer sowie konventioneller NZK, sowie anderer NZT- Subtypen ergaben keine Hinweise auf Mutationen im Exon 3, dem Sequenzbereich der regulatorischen Phosphorylierungsstellen, sowie in „non- hotspot“- Sequenzbereichen der Exone 7 und 8 des *CTNNB1*- Gens.

Die Expressionsanalyse von β - Catenin- mRNA in 42 Gewebeproben von embryonaler und adulter Niere, pNZK, kNZK und unterschiedliche NZK- Zelllinien zeigte heterogene Genexpression ohne erkennbares Muster. Um diese Ergebnisse zu verifizieren, also das Genprodukt auf Proteinebene nachzuweisen, führten wir eine Immunhistochemie mit β - Catenin- Antikörper an 255 klinischen Proben von primären NZT durch. Die meisten Tumoren zeigten eine membranöse und/oder zytoplasmatische Lokalisation des β - Catenin, jedoch keine nukleäre Positivität. Wir können lediglich eine Assoziation zwischen der epithelialen Differenzierung normaler und Tumorzellen vermuten. Dagegen konnten wir eine signifikante Korrelation der aberranten, zytoplasmatischen β - Catenin- Lokalisation mit der Überlebensprognose der konventionellen NZK- Patienten feststellen.

Durch die Transfektion elf humaner NZT- Zelllinien mit den TOPflash- und FOPflash- Reporterplasmiden wurde schließlich die Wnt- Aktivität auf Expressionsebene untersucht, ohne Berücksichtigung der Ursache der Wnt- Aktivität, z. B. einer *CTNNB1*- oder *APC*- Mutation, bzw. primär genetischer Defekte anderer Komponenten. Das Ergebnis dieses Experiments schließt die funktionelle Aktivierung des kanonischen Wnt- Signalweges durch direkte Interaktion mit Transkriptionsfaktoren im Zellkern aus. Diese Schlußfolgerung steht im Einvernehmen mit unserer Analyse des primären Tumormaterials in der Regulation der Genexpression in papillären, konventionellen und anderen Nierenzelltumoren.

Das zytoplasmatische Vorkommen von β - Catenin in verschiedenen Entwicklungsstadien und Strukturbereichen normaler und Nierenzellkarzinomgewebe nährt allerdings Vermutungen einer WS- Aktivität auf anderer Ebene. Es wird in Publikationen unterschiedlich interpretiert und doch als unbedingter Hinweis auf eine Wnt- Signalaktivität gesehen. Die genaueren Umstände und Zusammenhänge mit anderen Elementen des WS bedürfen offensichtlich weiterer Untersuchung.