

Britta Sylvia Walter  
Dr.med.

## **Die Proteine ARVCF und p0071-Catenin in der Niere und in renalen Neoplasien**

Geboren am 26.08.1982 in Heidelberg  
Staatsexamen am 09.06.2009 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie/DKFZ  
Doktormutter: Prof. Dr. med. I. Berger

Die Proteine ARVCF und p0071-Catenin gehören der p120-Familie an und verfügen über sogenannte *Arm-repeat*-Domänen. Einer Reihe von Mitgliedern ist gemeinsam, dass sie sowohl an Zell-Zell-Kontakten mitwirken, um die *Adherens Junctions* zu stabilisieren, als auch eine Lokalisation im Zytoplasma und im Zellkern aufweisen. Neue ARVCF und p0071-Catenin-spezifische Antikörper ermöglichten die Charakterisierung des Vorkommens beider Proteine in Nierenzelllinien, Nierengewebe und Nierentumoren.

Bei biochemischen Analysen wurde schnell deutlich, dass ARVCF und p0071-Catenin besonders stark im Nierengewebe exprimiert wurden. Bei der Untersuchung von Nierenzelllinien unterschiedlicher Spezies konnte für beide Proteine ein Vorkommen an Zellgrenzen, im Zytoplasma und im Zellkern beobachtet werden. Diese duale Lokalisation konnte somit auch für ARVCF und p0071-Catenin bestätigt werden. ARVCF zeigte vorzugsweise eine zytoplasmatische Lokalisation und p0071-Catenin wurde vermehrt an den Zellgrenzen beobachtet. Im Nierengewebe zeigten beide Proteine ein spezielles Verteilungs-muster in den einzelnen Nephronsegmenten. Durch Doppel-Immunfluoreszenz-Analysen mit segment-spezifischen Markerproteinen war es möglich, die genaue Lokalisation beider Proteine aufzuklären. ARVCF war auf die proximalen und p0071-Catenin hauptsächlich auf die distalen Tubuli begrenzt, wobei p0071-Catenin weniger stark zusätzlich in proximalen Tubuli, im dünnen aufsteigenden Ast der Henle-Schleife und im Sammelrohr detektiert werden konnte. Bei der Untersuchung von Mausnieren unterschiedlicher Entwicklungsstufen zeigten ARVCF und p0071-Catenin durch einen Reifungsprozess ein immer spezifischeres renales Expressionsmuster in den genannten Nephronsegmenten.

Weiterhin wurden die Proteine ARVCF und p0071-Catenin auf ihren potentiellen Nutzen vergleichend mit N-Cadherin und Ksp-Cadherin in der renalen Tumordiagnostik getestet. Die Studie umfasste das klarzellige, papilläre, chromophobe, sarkomatoide Nierenkarzinom und das Onkozytom. ARVCF kann als Marker für das klarzellige und papilläre Nierenkarzinom eingesetzt werden, wobei das Protein mit anderen Markern kombiniert werden kann, um die Treffsicherheit zu erhöhen. Das Protein p0071-Catenin ist als Marker nicht

geeignet und war dem Ksp-Cadherin in der Erkennung eines chromophoben Nierenkarzinoms bzw. benignen Onkozytoms deutlich unterlegen.