

Zakarya Said
Dr. med.

Die Rolle des Chromosoms 6q bei der Progression konventioneller Nierenzellkarzinome

Geboren am 12.04.1971 in Kirchheimbolanden
Staatsexamen am 14.10.2005 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Molekulare Onkologie
Doktorvater: Professor Dr. med. Gyula Kovacs

Frühere zytogenetische Arbeiten haben gezeigt, dass die chromosomale 6q23-qter-Region in ca. 25 % der konventionellen Nierenzellkarzinome deletiert ist. Um die kleinste überlappende Deletion zu erfassen, haben wir 113 konventionelle Nierenzellkarzinome mittels Mikrosatellitenanalyse auf den Verlust der Heterozygotität (LOH) an 18 Loci im Bereich der genomischen 6q23-qter Region analysiert, um die kleinstmögliche genetische Alteration abzufragen.

Deletionen im Sinne des Verlustes der Heterozygotität wurden entweder für die gesamte 6q23-qter-Region oder für kleinere DNA-Abschnitte in 45 der 113 Fälle gefunden. Kleinere überlappende interstitielle Deletionen haben zwei Regionen markiert: eine um den Locus D6S1003 und eine andere an den Loci D6S305 und D6S1008, die innerhalb der Common Fragile Site FRA6E liegen.

Im Bereich der durch diese Primerpaare (D6S305 und D6S1008) begrenzten Loci ist das PARK2-Gen lokalisiert, das nach aktueller Forschung als putatives Tumorsuppressorgen gehandelt wird. Daher haben wir unsere detaillierten Untersuchungen auf diesen chromosomalen Abschnitt konzentriert.

Mittels Real-Time-PCR wurde das Expressionsverhalten von PARK2 im konventionellen Nierenzellkarzinom untersucht, wobei in 56 Nierenzellkarzinomen im Vergleich zum korrespondierenden Normalgewebe das PARK2-Gen herunterreguliert und in 16 Fällen überexprimiert wurde. Unter Verwendung von PARK2-Protein Antikörpern deuteten die folgend durchgeführten immunhistochemischen Analysen darauf hin, dass das PARK2-Protein (Parkin) höchstwahrscheinlich ein mitochondriales Protein ist.

Dementsprechend zeigten konventionelle Nierenzellkarzinome, die „klarzelluläre“ als auch „granularzelluläre“ bzw. „chromophilzelluläre“ Anteile aufwiesen, jeweils eine negative bzw. eine positive Immunofärbung mit dem Parkin-Antikörper.

Je nach Anzahl der Mitochondrien zeigten Nierenzelltumore anderer Entitäten eine korrespondierende Positivität für den PARK2-Protein-Antikörper.

Ebenso konnte kein Zusammenhang zwischen dem Expressionsverhalten von PARK2 in konventionellen Nierenzellkarzinomen und den vorliegenden klinischen Follow-up-Daten von 5 Jahren eindeutig hergestellt werden.

Neben der kleinen interstitiellen Deletion im Bereich der FRA6E-Region (39 Fälle) konnte ebenfalls keine deutliche Korrelation zwischen den Deletionen der chromosomalen 6q23-qter-Region und der Tumorgroße, dem zytologischen Grading und dem Tumorstadium aufgezeigt werden.

Wir konnten jedoch eindeutig zeigen, dass eine signifikante Korrelation zwischen der Deletion im Bereich 6q23-qter mit dem tumorbedingten Tod bzw. mit dem Überleben der Patienten besteht.

Unsere Daten deuten darauf hin, dass die Gene PARK2 und PACRG „Opfer“ der genomischen Plastizität sind. Dieses Phänomen findet man im Besonderen in Regionen der Common Fragile Sites.

Wir konnten zum einen zeigen, dass dem PARK2-Gen keine Funktion als Tumorsuppressorgen in Nierenzellkarzinomen zukommt, zum anderen sich eine Deletion im Bereich des Chromosoms 6q23-qter als guter prognostischer Marker eignet.

