

Florian Clemens Bott  
Dr. med.

## **Die Rolle des FGF-Rezeptor 4 in der humanen Hepatokarzinogenese**

Geboren am 04.03.1983 in Immenstadt  
(Staats-)Examen am 03.12.2009. an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Peter Schirmacher

Die humane „*Fibroblast Growth Factor*“ (FGF) Familie besteht aus 22 strukturell verwandten Mitgliedern, denen eine wichtige Rolle in der Morphogenese, der Angiogenese, dem Gewebeumbau und der Karzinogenese zugesprochen wird. Es ist bekannt, dass transgene Mäuse mit ektopter FGF19-Expression im 10. Lebensmonat hepatozelluläre Karzinome entwickeln. Die FGF19-Signaltransduktion erfolgt spezifisch über den FGF Rezeptor 4. Eine FGFR4-Überexpression wurde in einigen Tumorentitäten nachgewiesen (z.B. Adenokarzinome der Brust, Prostatakarzinome, Pankreaskarzinome). Zudem wurde ein Keimbahnpolymorphismus des FGFR4 (Arg388) mit einer schlechteren Prognose bei Brustkrebs und Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches in Verbindung gebracht. In dieser Arbeit wurde eine Charakterisierung des FGFR4 in der Hepatokarzinogenese durchgeführt. Aufgrund der Tatsache, dass dem Arg388-Allel prognostische Relevanz in einigen Karzinomen zukommt, wurde die Prävalenz dieses Allels im Tumorgewebe des untersuchten HCC-Kollektivs bestimmt. Die Einzelallelfrequenz des Arg388-Allels zeigte in unseren HCCs eine ähnliche Verteilung wie in der Normalbevölkerung. Zudem wies die Allelverteilung keine Abweichung des Hardy-Weinberg Equilibriums auf und zeigte somit keine Hinweise auf eine protumorigene Wirkung von Arg388. Eine Analyse der FGFR4-mRNA-Expression ergab eine >2-fache Überexpression in 47% der Fälle. Im Westernblot konnte die Expression von FGFR4 in Tumoren und ihren jeweiligen peritumorösen Geweben gezeigt werden. Dabei zeigte sich statistisch eine Tendenz für eine stärkere FGFR4-Expression in Tumoren gegenüber peritumorösen Geweben, respektive Normallebergewebe. Die immunhistochemische Untersuchung der FGFR4-Expression lieferte ein heterogenes Bild, so dass keine signifikanten Unterschiede in der FGFR4-Expression zwischen HCCs, peritumorösem Gewebe und Normallebergewebe festgestellt werden konnten. Eine starke FGFR4-Expression (Score 9-12) konnte in Normallebergewebe (n=6/27), HCCs (n=22/103) und peritumorösem Gewebe (n=20/86) beobachtet werden. Dies entsprach in allen Fällen einer Frequenz von 21-23%. Allerdings zeigte sich in statistischen Analysen eine signifikante Überexpression des FGFR4 in Tumoren niedrigerer Stadien (UICC I + II) gegenüber fortgeschrittenerer Stadien (UICC III + IV). Die Aktivierung des FGFR4-Signalwegs konnte in einem Teil der HCCs durch den Nachweis von pFRS2 gezeigt werden. pFRS2 könnte somit zukünftig in Form eines Surrogatmarkers dazu dienen, die Patienten zu selektionieren, die von einer Anti-FGFR4-basierten Therapie profitieren könnten. Mittels spezifischer „*RNAinterference*“ konnte eine transiente Inhibition des FGFR4 erzielt werden, was in Hep3B und Huh7 zu einer Reduktion der Zellvitalität führte. Dieser Effekt wurde durch einen moderaten Anstieg der Apoptoserate in Huh7 (1,6-fach) sowie einen deutlichen Anstieg in Hep3B (4,1-fach) vermittelt. Aus den vorliegenden Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass dem FGF19-FGFR4-Signalweg in einem Teil der humanen HCCs eine mögliche onkogene Bedeutung zukommt

und somit ein mögliches therapeutisches Ziel in humanen HCCs mit Überexpression von FGFR4 darstellt.