



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
Medizinische Fakultät Mannheim  
Dissertations-Kurzfassung

## **Discoidin Domain Receptor 1, Regulated by miR-199a-5p in Clear Cell Renal Cell Carcinoma, Modulates Proliferation, Actin Cytoskeleton Dynamics, and Cellular Migration**

Autor: William Aaron Grandy  
Institut / Klinik: Zentrum für Medizinische Forschung der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg  
und  
der Abteilung Zelluläre und Molekulare Pathologie des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ), Heidelberg  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Norbert Gretz

Klarzellkarzinome sind die häufigste Form von Nierenkrebs und stellen 3-4% aller adulten Erkrankungen dar. Eine frühe Diagnose ist von entscheidender Bedeutung, da die Behandlung späterer Stadien dieser Karzinome mit verfügbaren Medikamenten äußerst schwierig und ineffizient ist.

Oft findet man in Klarzellkarzinomen eine Mutation im dem Gen von Hippel-Lindau (VHL), die zu einem Funktionsverlust dieses Tumorsuppressors führt. Dieser Funktionsverlust bewirkt eine Aktivierung verschiedener Signalwege, unter anderem die Hypoxia-induzierten Signalkaskaden und dem AKT Signalweg. Die entsprechenden Tumorzellen zeichnen sich durch eine hohe Vaskularisierung aus, werden unempfindlich gegenüber Zelltod-induzierenden Signalen und führen in späteren Stadien der Erkrankung letztendlich zur Metastasierung des Tumors.

Zu den zugelassenen medikamentösen Therapien gehören Inhibitoren der Rezeptor-Tyrosin Kinasen (RTK), die darauf abzielen, eine überhöhte Aktivität dieser Signalwege zu hemmen. Die Erfolgsrate dieser Therapien ist sehr unterschiedlich, da die entsprechenden Medikamente oft zusätzliche unspezifische Wirkungen entfalten und fraglich ist, wie effizient die Schlüssel-moleküle des Klarzellkarzinoms durch diese Therapien überhaupt erfasst werden.

Ziel dieser Arbeit ist es daher neue Moleküle zu identifizieren die zur Entstehung bzw. dem Fortschreiten des Klarzellkarzinoms beitragen könnten. Vor kurzem ist diesbezüglich die RTK Discoidin Domain Receptor 1 (DDR1) als zentraler Regulator von zellulärer Migration und Adhäsion in unterschiedlichen Krebsarten in den Fokus geraten. Im ersten Teil dieser Arbeit zeigen wir, dass DDR1 im Klarzellkarzinom aktiviert ist. Zusätzlich zeigen wir verschiedene, bisher unbekannte Funktionen dieses Rezeptors wie z.B. Regulation der Proliferation und der Expression von Zyklin D1, die Beeinflussung des Aktin-Zytoskeletts und die Regulation kleiner GTPasen, Migration und die invasive Kapazität von Zellen.

Im zweiten Teil dieser Arbeit, untersuchen wir die Rolle von deregulierten mikroRNAs (miRNAs) im Klarzellkarzinom. Durch Einsatz verschiedener Hochdurchsatz-Methoden haben wir die Expression von miRNAs im Klarzellkarzinomen mit der Expression in normaler Niere verglichen und dadurch die Deregulation vieler miRNA-Familien identifiziert. Es zeigte sich, dass die miRNA-Familie hsa-miR-199-5p Klarzellkarzinom deutlich niedriger exprimiert wird. Es wurde weiterhin gezeigt, dass die miRNA hsa-miR-199a-5p, die Teil der oben genannten miRNA-Familie ist, die Expression von DDR1 kontrolliert. Dies deutet darauf hin, dass dieser Rezeptor im Klarzellkarzinom post-transkriptionell reguliert wird.