



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

Zur Rolle von c-MYC in der Pathogenese und Biologie maligner Gefäßtumoren

Autor: Katharina Mößinger
Institut / Klinik: Pathologisches Institut
Doktorvater: Prof. Dr. P. Ströbel

Ziel der vorgelegten Arbeit war die Identifikation neuer rekurrenter genomischer Aberrationen in Angiosarkomen, um neue Strategien zur Diagnostik und Behandlung zu entwickeln. Darüber hinaus sollten Gene und Signalwege identifiziert werden, die spezifisch mit *MYC*-amplifizierten Angiosarkomen assoziiert sind, um potentielle Moleküle für Target-orientierte Therapieansätze entwickeln zu können.

Im ersten Teil der Arbeit wurde durch Analyse der Kopienzahlen rekurrente genomische Aberrationen in primären und sekundären, strahleninduzierten oder Lymphödem-assoziierten Angiosarkomen identifiziert, wobei sich eine beachtliche chromosomale Heterogenität mit wenigen übergreifenden Gemeinsamkeiten herausstellte. Jedoch zeigten sich probenübergreifend in einem größeren Prozentsatz aller Angiosarkome Deletionen auf dem langen Arm von Chromosom 6, die bisher nie in Angiosarkomen beschrieben wurden und mögliche Tumorsuppressor-Gene wie *HACE1* enthalten. Anhand der chromosomalen Aberrationen und der Ätiologie definierten sich 3 Gruppen: Sekundäre Angiosarkome mit Amplifikation des *MYC*-Genlocus 8q24.21, sekundäre Angiosarkome ohne Amplifikation des *MYC*-Locus und primäre Angiosarkome. Die *MYC*-Amplifikation war dabei der einzige diskriminierende Faktor im gesamten Kollektiv und das einzige rekurrente genomische Ereignis von Angiosarkomen mit *MYC*-Amplifikation. In lediglich 17 % der *MYC*-amplifizierten Angiosarkome konnte zusätzlich eine signifikante Koamplifikation des *FLT4*-Locus identifiziert werden. Primäre Angiosarkome und sekundäre Angiosarkome ohne *MYC*-Amplifikation waren stark heterogen und ohne gemeinsame genomische Aberrationen. In sekundären Angiosarkomen ohne *MYC*-Amplifikation konnten wiederholt Deletionen und Allelverluste am Locus von *TP53* registriert werden, was auf ein Merkmal für eine weitere Untergruppe der Angiosarkome hindeutet.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden Transkriptomanalysen von *MYC*-amplifizierten Angiosarkomen durchgeführt und mit deren miRNA-Signatur kombiniert. Ziel war es, Gene und Signalwege zu identifizieren und zu charakterisieren, die der *MYC*-Überexpression zugrunde liegen und an der Pathogenese *MYC*-amplifizierter Angiosarkome beteiligt sind. Dabei wurde beobachtet, dass vermehrt Gene der Zellproliferation, Zellzyklusprogression, der DNA-Synthese und der Umstrukturierung des Zytoskeletts hochreguliert wurden. Im Gegenzug waren Gene herunterreguliert, die inflammatorischen Prozessen und der Wundheilung zuzuordnen sind, wodurch die inflammatorische Seneszenz und TNF-Rezeptor-vermittelte Apoptose von Endothelzellen umgangen und die Angiogenese gefördert wurde. Anders als bei Angiosarkomen ohne *MYC*-Amplifikation waren verstärkt miRNAs induziert, die antiangiogene und proapoptotische Gene inhibieren können. Der miR-17-92 Cluster war ausschließlich in *MYC*-amplifizierten Angiosarkomen induziert, wodurch es zu einer Reduktion seiner Zielgene mit antiangiogener Wirkung *THBS1*, *CTGF*, *WISP2* und *ADAMTS12* kam.

Diese Beobachtung führte dazu im dritten Teil der Arbeit die zellintrinsischen Funktionen des miR-17-92 Clusters in primären Endothelzellen sowie in der Angiosarkom-Zelllinie ASM mit malignem Phänotyp zu erörtern. Die Repression von miR-18a und miR-19a zeigte die antiangiogene Wirkung auf zentrale Ereignisse der Angiogenese wie Zellproliferation, Migration und Sprossung. Die Induktion des miR-17-92 Clusters durch ionisierende Strahlung war wiederum gekennzeichnet durch die Repression antiangiogener Moleküle.