

Nadine Ruh
Dr. med.

Bedeutung von Myeloid cell leukemia 1 (Mcl-1) für das Metastasierungsverhalten HIF-Prolyl-Hydroxylase 3- (PHD3-) unterexprimierender Kolonkarzinomzellen

Fach/Einrichtung: Chirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Martin A. Schneider

Das kolorektale Karzinom ist eine der häufigsten Tumorerkrankungen weltweit und noch immer sterben jedes Jahr über 690.000 Menschen an den Folgen dieser Erkrankung. Solide Tumore, darunter auch das kolorektale Karzinom, weisen häufig hypoxische Areale auf, welche Ursprung besonders aggressiver und therapieresistenter Tumorzellen sind. In vorausgegangenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die HIF-Prolyl-Hydroxylase 3 (PHD3), welche als zellulärer Sauerstoffsensor fungiert, im kolorektalen Karzinom vermindert exprimiert ist und dass diese Unterexpression mit einer vermehrten Inzidenz von Fernmetastasen sowie einer gesteigerten Mortalität einhergeht. Darüber hinaus konnte auch *in vitro* ein gesteigertes Metastasierungsvermögen von PHD3 unterexprimierenden Zellen (PHD3Ue) nachgewiesen werden.

Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse sollten im Rahmen der vorliegenden Arbeit molekulare Mechanismen identifiziert werden, mit deren Hilfe PHD3 das Metastasierungsvermögen kolorektaler Tumorzellen beeinflusst. Da die Migration und Invasion, welche entscheidende Vorgänge der Metastasierung darstellen, auf eine ausreichende Energieversorgung angewiesen sind, wurde zunächst der Einfluss von PHD3 auf den Energiemetabolismus in PHD3 unter- bzw. überexprimierenden (PHD3Oe) MC38 Kolonkarzinomzellen untersucht. Anschließend wurden mit Hilfe von pharmakologischer Inhibition sowie spezifischem Knockdown potenzielle Zielproteine von PHD3 ermittelt.

In dieser Arbeit konnte erstmals gezeigt werden, dass PHD3Ue Tumorzellen eine vermehrte ATP-Produktion aufweisen, welche auf einer gesteigerten oxidativen Phosphorylierung beruht. Der erhöhte ATP-Gehalt konnte dabei auf eine verstärkte Expression des Bcl-2-Proteins Mcl-1 zurückgeführt werden, da sowohl durch pharmakologische Inhibition als auch durch spezifischen *Knockdown* von Mcl-1 der Phänotyp einer gesteigerten ATP-Produktion in PHD3Ue Zellen vollständig aufgehoben werden konnte. Darüber hinaus konnte auch ein erheblicher Einfluss von Mcl-1 auf das Invasionsvermögen von PHD3 unterexprimierenden Kolonkarzinomzellen nachgewiesen werden.

Somit konnte Mcl-1 als entscheidender *Downstream-Mediator* von PHD3 identifiziert werden, welcher über die Regulation der mitochondrialen ATP-Produktion das Metastasierungsvermögen des kolorektalen Karzinoms maßgeblich beeinflusst.