

Daniel Weissinger

Dr. med.

Charakterisierung des Decoy Receptor 3 im Nierenzellkarzinom

Fach/Einrichtung: Pathologie, DKFZ

Doktorvater: Prof. Dr. med. Wilfried Roth

In dieser Arbeit wurde die Expression des Decoy Receptor 3 (DcR3), einem Mitglied der Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor Superfamilie (TNFRSF), im Nierenzellkarzinom untersucht. DcR3 ist ein sezernierter Rezeptor, der den Apoptose-induzierenden Liganden FasL binden und somit Tumorzellen vor Zelltod schützen kann. In neueren Untersuchungen zeigte sich, dass DcR3 neben dieser Funktion weitere direkte Wirkungen auf Zellen haben kann. So wurde für DcR3 eine Bedeutung in Zellteilung, Migration, Invasion sowie Metastasierung von Tumorzellen beschrieben. Im Nierenzellkarzinom findet sich eine positive Korrelation der Expression von DcR3 im Tumorgewebe mit dem Grad des Tumorprogresses im Hinblick auf Metastasierung. Diese klinisch pathologischen Daten waren Grundlage für die zell- und molekularbiologische Untersuchung der DcR3-Expression im Nierenzellkarzinom im Hinblick auf Funktion und Regulation. Im Rahmen der funktionellen Untersuchung von DcR3 konnte durch experimentelle Verminderung oder Steigerung der DcR3-Expression gezeigt werden, dass die Expression von DcR3 mit Adhäsion, Migration und Invasion in Kulturen von Nierenzellkarzinomzellen positiv korreliert. In weiteren Versuchen wurde ein Einfluss von DcR3 auf die Expression von Molekülen der Metastasierungskaskade wie Integrine, Matrixmetalloproteinasen und Urokinase untersucht. Dabei fand sich, dass die Expression von DcR3 mit der Expression von Integrin α 4, Matrixmetalloproteinase 7 und Urokinase-Typ Plasminogen Aktivator positiv korreliert. In zusätzlichen *in vivo* Experimenten führte die gesteigerte Expression von DcR3 zu einer deutlich gesteigerten Invasion von Nierenzellkarzinomzellen in die umliegenden Gewebestrukturen. In Zusammenschau dieser Ergebnisse konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die Expression von DcR3 zu einer Steigerung von zentralen Schritten der Metastasierungskaskade beiträgt. Im Weiteren wurde aufgrund der funktionellen Ergebnisse die Regulation der DcR3-Expression im Nierenzellkarzinom untersucht. Hier zeigte sich, dass die DcR3-Expression durch den Phosphoinositol-3-Kinase/AKT Signalweg beeinflusst wird. Eine Hemmung des Signalweges ergab eine deutliche Reduktion der DcR3-Expression. Im Umkehrversuch konnte durch eine Steigerung der AKT Aktivität die DcR3-Expression gesteigert werden. Weitere

Untersuchungen der möglichen Vermittler der PI3-Kinase-abhängigen Regulation der DcR3-Expression führten zur Identifizierung der Nuclear factor of activated T-cells (NFAT) Familie, welche über GSK-3 β und FOXO eine Verbindung zum PI3-Kinase/AKT Signalweg hat. Durch die Modulation des Transkriptionsfaktors NFATc1 konnte ein Einfluss auf die DcR3-Expression demonstriert werden, so dass der PI3-Kinase/AKT Signalweg möglicherweise über die Beeinflussung der NFAT Transkriptionsfaktor Familie die Expression von DcR3 reguliert. Neben den beschriebenen Ergebnissen aus *in vitro* Zellkulturen wurde der PI3-Kinase/AKT Signalweg in humanem frischem Tumorgewebe auf seinen Einfluss auf die DcR3-Expression untersucht. In diesem Experiment führte die Inaktivierung des PI3-Kinase/AKT Signalweges zu einer verminderten DcR3-Expression im Tumorgewebe. Zusammenfassend konnten in der vorliegenden Arbeit neue funktionelle und regulatorische Ergebnisse erzielt werden, die für die funktionelle Relevanz der DcR3-Expression im Nierenzellkarzinom neue Erkenntnisse liefern. Bisher gibt es keine molekularbiologische Arbeit über die Funktion und Regulation von DcR3 im Nierenzellkarzinom. Durch die hier gesammelten Daten und die klinisch pathologischen Daten zur DcR3-Expression im Nierenzellkarzinom ergibt sich insgesamt eine Rationale für die Nutzung von DcR3 als Tumormarker und therapeutische Zielstruktur im Nierenzellkarzinom. Der PI3-Kinase/AKT Signalweg bietet sich als Regulator der DcR3-Expression im Nierenzellkarzinom für eine Therapie von Patienten mit DcR3-positiven Tumoren an und sollte weitere Untersuchungen nach sich ziehen.