

Qiangnu Zhang

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg

Pathologisches Institut

zur Erlangung des s Doctor scientiarum humanarum

Fach/Einrichtung: Tumorbilogie

Doktorvater: PD Dr. rer. nat. Kai Breuhahn

Titel der Dissertation:

FUNCTIONAL ANALYSIS OF PROTO-ONCOGENE c-KIT IN THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Zusammenfassung

Das hepatozelluläre Karzinom ist die häufigste primäre Tumorerkrankung der Leber und die zweithäufigste Tumor-bedingte Todesursache weltweit. Trotz Fortschritten in der Diagnose und dem molekularen Verständnis von HCC, hat sich das allgemeine Überleben von HCC Patienten nur leicht verbessert. Molekulare zielgerichtete Therapien bieten die Möglichkeit die Lebenserwartung von Patienten zu erhöhen. Bisher konnte jedoch nur für den Multi-Kinase-Inhibitor Sorafenib ein verbessertes Überleben in manchen HCC Patienten gezeigt werden. Aus diesem Grund besteht ein großer Bedarf neue molekulare Zielstrukturen im HCC zu identifizieren, um den Therapieerfolg zu verbessern. Die Rezeptortyrosinkinase c-KIT partizipiert in der intrazellulären Signaltransduktion. Die veränderte Expression oder Mutation von c-KIT spielt eine onkogene Rolle und die Inhibition von c-KIT zeigte in manchen Tumorentitäten vielversprechende Ergebnisse. Die Rolle von c-KIT im HCC ist jedoch noch unklar und die potentielle Verwendung von c-KIT als therapeutisches Ziel im HCC muss noch untersucht werden. Deshalb war das Ziel der vorliegenden Arbeit die Funktion von c-KIT und die relevanten Mechanismen der Progression des HCC zu untersuchen.

Unter Verwendung von öffentlichen Datensätzen von HCC Patienten wurde die klinische Relevanz von c-KIT untersucht. Die Aktivierung von nachfolgenden Signaltransduktionswegen von c-KIT wurde in vitro untersucht. Zusätzlich wurden funktionale Analysen mittels Überexpression und Inhibierung der c-KIT Expression in HCC Zelllinien durchgeführt. In HCC Patienten konnten vereinzelt c-KIT Mutationen gefunden werden. Zwei c-KIT Mutationen,

W262C und C674F, wurden im Rahmen dieser Arbeit untersucht. Basierend auf RNA Microarraydaten und RNA Sequenzierungsdaten von HCC Patienten, wurden Gene, die potentiell durch c-KIT reguliert werden, bioinformatisch identifiziert und mittels in vitro Experimenten validiert. Eine hohe c-KIT Expression korrelierte mit schlechtem Überleben und die Aktivierung von c-KIT induzierte die PI3K/AKT und MAPK Signaltransduktionswege. Es konnte kein Effekt auf die Zellproliferation von HCC Zellen beobachtet werden, aber die Zellmigration wurde durch c-KIT erhöht, was möglicher Weise durch die Induktion von Epithelial-Mesenchymaler-Transition erklärt werden kann. Die c-KIT Mutation W262C führte zu einem Funktionsverlust der c-KIT Signaltransduktion. Anhand großer Genexpressionsdatensets wurden PLXDC1, KCNJ2, JAM3 und GJA1 als mit c-KIT koregulierte Gene identifiziert, und diese wurden nach c-KIT knock-down vermindert exprimiert. Des Weiteren korrelierte die Expression von PLXDC1, KCNJ2 und GJA1 mit vermindertem Überleben und diese Gene spielen wahrscheinlich eine Rolle in der Zellmigration. Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse, dass c-KIT eine onkogene Rolle im HCC spielt und dass die Hemmung von c-KIT in diesen Patienten möglicher Weise das Überleben dieser Patienten verbessern könnte.