

Christina Lynn Marx
Dr. med.

Rolle der HIF 2 α /c-Myc - Achse in DNA-Replikationsstress und genomischer Instabilität in Nierenzellkarzinomen

Fach/Einrichtung: Urologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Stefan Duensing

Nierenzellkarzinome weisen einen hohen Grad an intratumoraler genomischer und funktioneller Heterogenität auf. Zu den Ursachen hierfür ist bisher wenig bekannt, eine erhöhte genomische Instabilität scheint jedoch eine Rolle zu spielen. In dieser Arbeit habe ich geprüft, ob der Transkriptionsfaktor HIF-2 α , der infolge pVHL-Inaktivierung bei den meisten Nierenzellkarzinomen hochreguliert ist, über den onkogenen und in einer Vielzahl von Tumoren dysregulierten Transkriptionsfaktor c-Myc eine erhöhte genomische Instabilität zu induzieren vermag.

Um diese Hypothese zu untersuchen, habe ich zunächst immunhistochemisch in Tissue-Microarrays (TMA) mit Nierenzellkarzinomgewebe von 500 Patienten die Expression von HIF-2 α , c-Myc, 53BP1, BRCA1 und phospho-RPA32 S4/S8 analysiert. Überraschenderweise zeigte keiner dieser Marker eine prognostische Relevanz. Es fanden sich jedoch signifikante positive Korrelationen zwischen HIF-2 α und c-Myc sowie c-Myc und phospho-RPA32 S4/S8. Diese Ergebnisse weisen zum einen auf eine Aktivierung der HIF-2 α /c-Myc-Achse, zum anderen implizieren sie replikativen Stress als Folge einer c-Myc-Überexpression. In dieser TMA-Kohorte konnte jedoch keine Korrelation zwischen c-Myc und den DNA-Checkpoint- und DNA-Reparatur-Proteinen 53BP1 und BRCA1 nachgewiesen werden. In weiteren in vitro Experimenten konnte ich jedoch zeigen, dass eine Überexpression von c-Myc eindeutig zu einer erhöhten Rate an DNA-Schäden führt. Diese diskrepanten Ergebnisse könnten durch unterschiedliche HIF-2 α -abhängige Signaltransduktionswege erklärt werden, welche einerseits zu einer c-Myc-Aktivierung führen, andererseits aber gleichzeitig eine Stimulation der DNA-Schadensreparatur durch homologe Rekombination induzieren. Diese Ergebnisse erlangen hohe translationale Bedeutung, denn sie implizieren, dass therapeutische Strategien zur DNA-Schadensreparatur ohne Aktivierung pro-apoptotischer Signaltransduktionswege möglicherweise nicht effektiv sein können. Darauf aufbauend muss bei der Entwicklung von HIF-2 α -Inhibitoren zur Behandlung fortgeschrittener Nierenzellkarzinome diese Dichotomie berücksichtigt werden. Diese Ergebnisse zeigen, dass zukünftige therapeutische Konzepte durch eine gezielte Beeinflussung von HIF-2 α in Nierenkarzinomzellen diese Zellen gegenüber DNA-Schäden verursachenden therapeutischen Strategien resensitivieren könnten.