



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

**Einfluss chemisch-induzierter Hypoxie auf Zellmetabolismus,
Zellzyklusregulation und Apoptose von Thymuskarzinom-Zelllinien**

Autor: Fabian Brandtner
Institut / Klinik: Pathologisches Institut
Doktorvater: Prof. Dr. A. Marx

Hypoxie ist ein gemeinsames Merkmal vieler solider Tumoren, das zur Entwicklung von Resistenzen gegenüber Chemo- und Strahlentherapie beitragen kann. Erkenntnisse, wie sich Tumorzellen an hypoxische Bedingungen anpassen, helfen dabei, die Entstehung von Therapieresistenzen besser verstehen zu können. Das HIF-System fungiert bei der Adaption an eine hypoxische Umgebung als zentrale Steuereinheit und kann in Zellkulturversuchen mittels *hypoxic mimetics* induziert werden. Welche Bedeutung das HIF-System in epithelialen Thymustumoren, insbesondere Thymuskarzinomen hat, war bisher unklar und ist Gegenstand der vorliegenden experimentellen Doktorarbeit. Im Rahmen dieser Arbeit konnte

anhand von Gewebeproben gezeigt werden, dass HIF1 α in Thymuskarzinomen stärker exprimiert wird als in den untersuchten Thymomen und Normalthymi;

ein erfolgreiches chemisches Hypoxie-in-vitro-Modellsystem mittels *hypoxic mimetics* (DMOG und CoCl₂) für Thymustumoren etabliert werden, mit dessen Hilfe sich HIF1 α sowie HIF2 α unter normoxischen Bedingungen stabilisieren und HIF-Zielgene auf metabolischer sowie zellzyklusregulatorischer Ebene induzieren ließen;

demonstriert werden, dass chemisch-induzierte Hypoxie zu einer Resistenzentwicklung der Thymuskarzinom-Zelllinie 1889c gegenüber dem pan-BCL2-Inhibitor Obatoclox beiträgt.

Die im Zuge dieser Arbeit ermittelten experimentellen Zusammenhänge sollten in künftigen Untersuchungen auf die Situation *in vivo* übertragen und näher untersucht werden. Insbesondere die Rolle der durch Hypoxie induzierten anti-apoptotischen Proteine sollte hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Entwicklung einer Resistenz von aggressiveren Thymustumoren gegenüber Obatoclox näher analysiert werden.