

Jakob Stefan Reinhard Wieke

Dr. med.

Genotyp – Phänotyp Heterogenität beim Nierenzellkarzinom und die Auswirkungen auf Biomarkerentwicklung und personalisierte Tumorthherapie

Fach/Einrichtung: Urologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Stefan Duensing

Das Nierenzellkarzinom (NZK) zeichnet sich durch ein hohes Maß an genetischer und funktioneller intratumoraler Heterogenität aus. Letztere manifestiert sich unter anderem durch eine intratumorale Nischenbildung, wobei eine verstärkte Proliferation und intrazellulären Signalwegsaktivierung vornehmlich in der Tumorperipherie im Vergleich zum Tumorzentrum auftritt. Bis jetzt konnten jedoch keine Mutationen entdeckt werden, die diese nischenabhängigen funktionellen Unterschiede erklären könnten. Aus diesem Grund soll in der vorliegenden Arbeit eine detaillierte Korrelation von funktioneller intratumoraler Heterogenität mit vorhandenen genetischen Alterationen durchgeführt werden.

Dazu werden an 23 genetisch charakterisierten NZK immunhistochemische Färbungen von Surrogatmarkern wichtiger *driver* Mutationen durchgeführt, semiquantitativ ausgewertet und mit dem jeweiligen Mutationsstatus des Tumors korreliert. Es erfolgte dabei eine separate Auswertung der Färbeergebnisse für Tumorperipherie und Tumorzentrum.

Hierzu wurden CD31, phospho-mTOR S2448 und GLUT1 als Surrogatmarker für eine *VHL* Mutation, phospho-mTOR S2448 als Surrogatmarker für aktivierende Mutationen im PI3K-Akt-mTOR Signalweg und H3K36me3 als Surrogatmarker für eine *SETD2* Mutation herangezogen. Außerdem wurde der Ki-67 Status erhoben und in Korrelation zu Mutationsmustern, die mit einem aggressiven Krankheitsverlauf assoziiert sind, gesetzt.

Es zeigte sich, dass eine gesteigerte Gefäßdichte, eine Aktivierung des PI3K-Akt-mTOR Signalwegs und eine erhöhte Proliferation vornehmlich in der Tumorperipherie im Vergleich zum Tumorzentrum vorhanden war. Derartige regionale Expressionsunterschiede konnten nicht für GLUT1 oder H3K36me3 nachgewiesen

werden. Eine Korrelationsanalyse zwischen der Präsenz von *driver* Mutationen und der Expression der Surrogatmarker konnte keine signifikanten Korrelationen zwischen dem Genotyp und dem Phänotyp zeigen. So hat das Vorliegen einer *VHL* Mutation keinen Einfluss auf die Expression von CD31, phospho-mTOR S2448 und GLUT1. Außerdem zeigen aktivierende Mutationen im PI3K-Akt-mTOR Signalweg oder eine *VHL* Mutation keine Korrelation mit der phospho-mTOR S2448 Expression. Zusätzlich ist die Expression von H3K36me3 unter *SETD2* mutierten Tumoren sehr heterogen und im Vergleich zu nicht *SETD2* mutierten Tumoren nicht signifikant herunterreguliert. Weiterhin weisen aggressive genetische Subtypen (*Multiple Driver*, *VHL* Wildtyp) keine signifikant erhöhte Ki-67 Expression auf.

Somit ergänzt die vorliegende Dissertationsschrift die bekannte genetische und funktionelle Heterogenität des NZK durch einen ausgeprägten Genotyp-Phänotyp Diskonnekt. Dies hat wichtige Implikationen für Biomarkerentwicklung und personalisierte Tumorthherapie beim NZK.