

Dr. med. Michael A. Reiter

Klinik für Urologie und Kinderurologie, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt

Projektvorhaben: **Untersuchung der prognostischen und therapeutischen Bedeutung
Apoptose-regulierender Proteine beim Nierenzellkarzinom**

ReM1/FE-11

Gastgebende Institution: **Institut für Experimentelle Tumorforschung in der Pädiatrie,
Frankfurter Stiftung für krebskranke Kinder, Johann Wolfgang Goethe-Universität,
Frankfurt a.M.**

Betreuerin: **Prof. Dr. Simone Fulda**

Das fortgeschrittene, metastasierte Nierenzellkarzinom (NCC) hat trotz der Entwicklung neuer Therapiestrategien weiterhin eine schlechte Prognose. Dies ist unter anderem auf eine Chemo- und Radiotherapieresistenz des NCC's zurückzuführen. Durch Fortschritte in der Targeted Therapy konnte zwar eine Verlängerung der tumorspezifischen Überlebenszeit erreicht werden, die Mortalität des fortgeschrittenen NCC's konnte aber nur leicht gesenkt werden.

Einen potentiellen neuen Ansatz für die Therapie des NCCs stellt die Modulation des programmierten Zelltodes (Apoptose) dar. Die Apoptose unterliegt komplexen Regulationsmechanismen und ist bei Malignomen typischerweise gestört. Man unterscheidet zwischen der extrinsischen, Todesrezeptor-vermittelten Aktivierung der Apoptose und der intrinsischen, mitochondrial gesteuerten Aktivierung, bei welcher es zur Aktivierung der Caspasekaskade durch Freisetzung pro-apoptotischer Proteine aus den Mitochondrien kommt. Vorliegende Untersuchungen zu Apoptoseregulatoren beim NCC weisen darauf hin, dass Apoptose eine wichtige Rolle bei der Pathogenese des NCC spielt. Einzelne Komponenten des Signalwegs zeigten dabei prognostische Bedeutung und könnten als Ansatzpunkte für neue therapeutische Optionen dienen.

Dabei spielen sowohl anti-apoptotische Faktoren, wie die Familie der Inhibitor of Apoptosis (IAP) Proteine, als auch pro-apoptotische Proteine, wie das Second Mitochondria-derived Activator of Caspases (Smac) Protein und die Serinprotease HTRA2 (Omi) eine besondere Rolle.

Die bisher vorliegenden Untersuchungen zur prognostischen Relevanz Apoptose-regulierender Proteine wurden vor allem an Proben aus klarzelligen Nierenzellkarzinomen durchgeführt. Neben dem klarzelligen NCC, welches den häufigsten Subtyp des NCC darstellt, ist das papilläre NCC ein weiterer relevanter Subtyp mit einer Häufigkeit von 5-15%. Die Bedeutung von Apoptoseregulatoren ist bei diesem Subtyp bisher nicht evaluiert. Im Rahmen des vorliegenden Projektes soll daher die prognostische Bedeutung von Apoptose-regulierenden Faktoren beim papillären NCC mit Hilfe immunhistochemischer Untersuchungen evaluiert und mit den Ergebnissen beim klarzelligen NCC verglichen werden. Dabei dienen die Untersuchungen am klarzelligen NCC gleichzeitig der Validierung vorhergehender Arbeiten. Bisherige Untersuchungen fokussierten auf jeweils nur einen

Apoptose-regulierenden Faktor. Durch Untersuchung mehrerer Apoptose-regulierender Proteine an gleichen Gewebeproben soll sowohl die prognostische Relevanz von Proteinkombinationen als auch die Interaktion zwischen einzelnen Faktoren evaluiert werden.

Die Untersuchung neuer therapeutischer Ansätze durch Modulation Apoptose-regulierender Proteine wird ein weiterer Schwerpunkt des geplanten Projektes sein. Ziel ist es, durch die Hemmung von anti-apoptotischen Proteinen entweder direkt Apoptose in NCC-Zellen auszulösen oder NCC-Zellen in Kombinationstherapien für Apoptose zu sensitivieren. In der Perspektive sollen die Ergebnisse dieser Untersuchungen in Phase I/II klinischen Studien evaluiert und damit in eine klinische Anwendung transferiert werden.

Die Arbeitsgruppe von Frau Prof. S. Fulda am Institut für Experimentelle Tumorforschung in der Pädiatrie der Frankfurter Goethe-Universität verfügt über langjährige Expertise in der Erforschung Apoptose-regulierender Proteine bei verschiedenen Malignomen. Die systematische Erforschung einzelner Apoptose-regulierender Proteine sowie die Entwicklung neuer Therapiestrategien stellen Schwerpunkte der Arbeitsgruppe dar. Verfahren zur Modulation und Beeinflussung von Apoptosesignalwegen sind am gastgebenden Institut in vitro und in vivo etabliert. Aufbauend auf dem beantragten Projekt soll eine längerfristige Zusammenarbeit und Kooperation zwischen dem Institut für Experimentelle Tumorforschung in der Pädiatrie und der Klinik für Urologie und Kinderurologie an der Goethe-Universität in Frankfurt etabliert werden.