

Projektzusammenfassung Uhlig

Charakterisierung des NFATc1/c-Myc-Signalwegs beim klarzelligen Nierenzellkarzinom

Jährlich erkranken deutschlandweit 15000 Patienten am klarzelligen Nierenzellkarzinom (ccRCC). Bei Diagnosestellung weisen 30% der Patienten bereits Metastasen auf. Dies geht mit einer 5-Jahres- Überlebensrate von 9% einher, die trotz intensiver wissenschaftlicher Bemühungen bisher kaum verbessert werden konnte. Daher besteht die Notwendigkeit, molekulare Signalwege mit onkogener Funktion beim ccRCC zu erforschen, um neue Therapiekonzepte zu entwickeln. In Vorarbeiten wurde der NFATc1/c-MYC Signalweg als vielversprechend identifiziert.

Das translationale Projekt hat zum Ziel, NFATc1 in seiner onkogenen Funktion beim ccRCC zu charakterisieren und die Bedeutung von *c-MYC* als transkriptionelles Zielgen von NFATc1 zu evaluieren. Zudem erfolgt eine Korrelation der Aktivität von NFATc1 und *c-MYC* mit tumorbiologischen Eigenschaften und klinischem Verlauf des ccRCC.

Zum einen ist dies mithilfe molekulargenetischer Methoden an humanen Zelllinien geplant. Dieser Teil der Arbeit beinhaltet unter anderem Expressionsanalysen von *NFATc1* und dessen intrazellulärer Proteinlokalisierung anhand fraktionierter Lysate. Weiterhin sind Proliferationsassays geplant, sowohl nach Stimulation als auch nach Hemmung von NFATc1. Zudem erfolgen durchflusszytometrische Untersuchungen zum Einfluss von NFATc1 auf den Zellzyklus. Diese Versuche sollen zeigen, in wie weit NFATc1 beim ccRCC onkogene Aktivität aufweist. Im nächsten Abschnitt des Projekts wird die Abhängigkeit onkogener NFATc1-Aktivität von der *c-MYC*-Expression untersucht. Hierzu erfolgen Expressionsanalysen von *c-MYC* nach Induktion oder Inhibition von NFATc1. Weiterhin werden Knockdown- und Transfektionsversuche für beide Proteine mit anschließenden Proliferationsassays durchgeführt. Diese evaluieren den Einfluss von NFATc1 auf das Zellwachstum in Abhängigkeit von *c-Myc*. Parallel werden Tissue Microarrays für NFATc1 und *c-MYC* erstellt und mit klinischen Daten korreliert.

Das Patientenkollektiv rekrutiert sich aus den in der Klinik für Urologie der Universitätsmedizin Göttingen operierten Patienten mit einem ccRCC. Zunächst erfolgt eine Dichotomisierung der Patienten in je eine Gruppe hoher und niedriger Expression von nukleärem bzw. zytoplasmatischem *NFATc1*. Univariate und multivariable logistische Regressionsmodelle evaluieren die Assoziation hoher bzw. niedriger Expression von *NFATc1* mit der Expression von *c-MYC*, Tumorgroße, Metastasierung und Lymphknotenbefall sowie Grading. Auch eine mögliche Korrelation der Expression von *NFATc1* mit progressionsfreiem bzw. tumorspezifischem Überleben wird untersucht. Hierzu werden univariate und multivariable Überlebensanalysen mittels Cox-Proportional Hazard Modellen und Kaplan Meier Plots verwendet. Weiterhin ist ein Vergleich mit Gewebeproben gutartiger Nierenläsionen geplant.

Insgesamt soll ein nachhaltiger Beitrag zur Erforschung neuer Therapieansätze des ccRCC geleistet werden, auf dessen Basis zahlreiche Folgeprojekte möglich sind.