

Projektbeschreibung Ferdinand Eisenberger-Forschungsstipendium

Dr. med. Richard Weiten
Eisenberger-Stipendiat
Fördernummer WeR1/FE-22

Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie
Universitätsklinikum Bonn
richard.weiten@ukbonn.de

Titel des Forschungsprojekts: „Die molekulare Rolle des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 1 (FGFR1) im papillären Nierenzellkarzinom“

Betreuerin und Gastlabor:

Urologisches Forschungslabor der Universitätsklinik Köln unter Leitung von PD Dr. rer. medic. Melanie von Brandenstein

Projektzusammenfassung

Das papilläre Nierenzellkarzinom (pRCC) ist die zweithäufigste Subentität und stellt eine stark heterogene Erkrankung dar. Über die genetischen Grundlagen der sporadischen Formen des pRCC ist jedoch wenig bekannt und es gibt derzeit keine allgemeine Therapieempfehlung für Patienten mit fortgeschrittener, metastasierter Erkrankung. Ziel des vorliegenden Antrags ist die Erforschung des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 1 (FGFR1), eines Tyrosinkinase-Rezeptors (RTK), als möglicher prognostischer Biomarker und molekulares Therapieziel im papillären Nierenzellkarzinom sowie weiterer Zielgene wie die miRNA-708 (miR-708). Konkret soll die molekulare Rolle von FGFR1 in pRCC-Zelllinien unter Verwendung von Techniken wie RNA-Interferenz, RNA-Sequenzierung sowie molekular- und zellbiologischen Analysen untersucht werden. Als Grundlage hierzu dient das in **Abbildung 1** gezeigte hypothetische Modell des FGFR1-Signaltransduktionsweges im pRCC. Hier bildet FGFR1 mit Endothelin-1 (ET-1) und Östrogenrezeptor beta (ER- β) sowie nukleären Importproteinen, wie Importin β einen Komplex. Die Internalisierung dieses Komplexes erfolgt mittels Vimentin 3 (Vim3), einer verkürzten Version von Vimentin, welches zuvor bereits von der gastgebenden Arbeitsgruppe in direkter Abhängigkeit von erhöhten ET-1-Spiegeln beschrieben wurde, und gelangt so über endosomale Wege in den Zellkern. Die Hauptaufgabe dieses Komplexes ist die Regulation bestimmter Zielgenen wie z.B. der miR-708, die wiederum interagiert mit der 3'UTR von E-Cadherin und führt somit zu einer Herunterregulation von E-

Cadherin. Ziel ist es außerdem weitere molekulare Marker im Serum und Urin zu identifizieren und zu validieren.

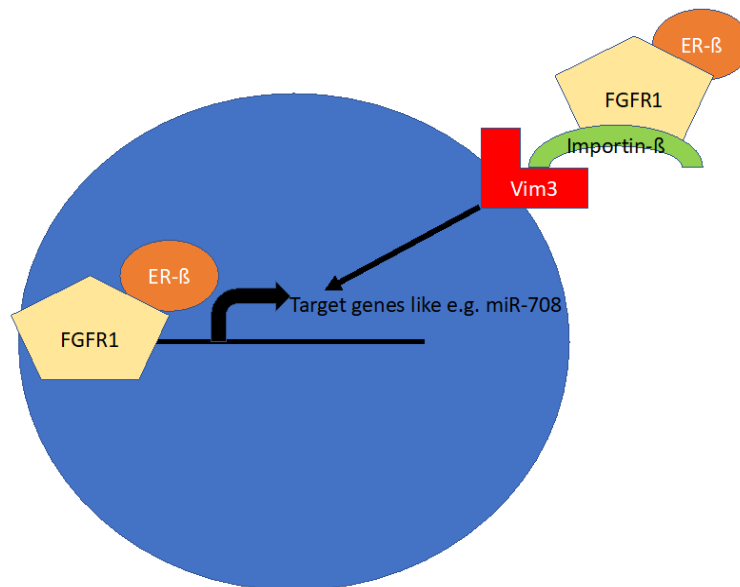


Abbildung 1: Hypothetisches Modell des FGFR1-Signaltransduktionsweges im papillären Nierenzellkarzinom.

Der Erkenntnisgewinn dieser Forschungsarbeit könnte die Evidenz erhöhen, FGFR1-mutierte pRCC, im Sinne einer zielgerichteten Kombinationstherapie frühzeitig, also in erster Linie im fortgeschrittenem, metastasiertem Stadium mittels FGFR-TKI und ER-β-Antagonist zu behandeln. Zudem könnte FGFR1, ET-1 und ER-β sowie Zielgene wie die miR-708 und resultierend E-Cadherin als möglicher prognostischer Biomarker im pRCC fungieren sowie auf das chromophobe RCC (chRCC) und andere urologische Tumorentitäten ausgeweitet werden.