

## Nierenkrebs: Forscher enthüllen die Bedeutung des Erbguts

**Nierentumoren liegen in Deutschland an sechster Stelle der Krebsneuerkrankungen bei Männern, an elfter Stelle bei Frauen. Die Tumorart ist vor allem im fortgeschrittenen Stadium durch eine hohe Sterblichkeit und nur sehr begrenzte Therapiemöglichkeiten gekennzeichnet. Die genauen Mechanismen, wie Nierentumoren entstehen und voranschreiten, sind bisher nur unzureichend geklärt. Wissenschaftler der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg konnten nun im Rahmen eines von der Wilhelm Sander-Stiftung geförderten Forschungsprojektes zeigen, dass einzelne regulatorische Stellen im Erbgut des Menschen eine wichtige Rolle bei der Entstehung und dem Voranschreiten der Erkrankung spielen.**

Ein Großteil der Nierentumorerkrankungen entsteht durch die Entartung einzelner Zellen im Bereich des Urin-produzierenden Systems der Nieren, dem sogenannten Nephron. Dieses setzt sich aus einem Nierenkörperchen und einer daran angeschlossen röhrenförmige Struktur, dem Tubulus, zusammen. Aus den Zellen des Tubulus entstehen die Nierentumoren.

Risikofaktoren, die die Entstehung von Nierenkrebs begünstigen, sind unter anderem das Rauchen, einzelne Chemikalien und Nierenzysten. Ein kleiner Teil wird jedoch auch durch Erbkrankheiten wie zum Beispiel die Von-Hippel-Lindau-Erkrankung (VHL) verursacht. Genauere Untersuchungen haben gezeigt, dass der Verlust des VHL-Proteins zur Stabilisierung von Proteinen führt, die eng mit der Zellantwort auf Sauerstoffmangel (Hypoxie) in Verbindung stehen. Diese Hypoxie-induzierbaren Transkriptionsfaktoren (HIF-1 $\alpha$  und HIF-2 $\alpha$ ) sind Proteine, die mit der DNA interagieren und es der Zelle ermöglichen, durch veränderte Expression von Genen den Stoffwechsel an einen akuten Sauerstoffmangel anzupassen. Bei Nierentumoren kommt es aufgrund der Stabilisierung der HIF zu einer dauerhaften Aktivierung dieses „Notfallsystems“. Dadurch bekommen die Tumorzellen einen Überlebensvorteil. Umfassende Studien haben gezeigt, dass in den meisten Nierentumoren – also auch spontan entstandenen – ein Defekt im VHL-Gen vorliegt und das HIF-System aktiv ist (Abbildung). Dieses System scheint daher eine enorme Relevanz für die Biologie des Nierentumors zu haben.

In einer aktuellen Studie im Rahmen eines von der Wilhelm Sander-Stiftung geförderten Forschungsprojektes konnten Wissenschaftler der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg unter der Leitung von PD Dr. Dr. Johannes Schödel in Kooperation mit Wissenschaftlern der Universität Oxford unter Leitung von Prof. Sir Peter Ratcliffe zeigen, wie die HIF mit der DNA der Zellen des Tubulussystems interagieren und die Entstehung von Nierentumoren beeinflussen (Grampp et al. 2017). Der Kontakt zur DNA wird dabei stark durch genetische Variationen zwischen einzelnen Menschen beeinflusst. Einige dieser Variationen, also der Austausch einzelner DNA-Sequenzen, wurden bereits durch andere Arbeitsgruppen als relevant für die Entstehung von Nierentumoren identifiziert. Wie diese aber genau Einfluss auf die Krankheit nehmen, blieb unklar. Schödel und sein Team konnten nun zeigen, dass Risikovariationen für Nierenkrebs und Bindestellen der HIF in der DNA nicht zufällig übereinstimmen, sondern es einen statistisch signifikanten Zusammenhang gibt. Eine der Variationen liegt dabei auf dem Chromosom 12p12.1. Erst die Risikovariation ermöglicht es, dass HIF an die DNA in diesem Bereich binden können, vergleichbar mit einem Schlüssel-Schloss-Prinzip. Durch die Bindung von HIF kommt es zur verstärkten Expression des Proteins BHLH41. Die Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, dass die vermehrte

Bildung von BHLH41 vor allem in der frühen Phase der Entstehung von Nierenkrebs eine wichtige Rolle spielen könnte und den Tumorzellen einen Überlebensvorteil verschafft.

Die Forschungsgruppe konnte in weiteren Arbeiten zeigen, dass auch wichtige Onkogene – d. h. Proteine, die die Entstehung von Tumoren fördern – in Nierentumoren einer ähnlichen Regulation durch HIF unterliegen (Grampp et al. 2016, Schödel et al. 2012). Wichtig dabei ist, dass diese Mechanismen nur in den Zellen des Tubulussystems der Niere oder den Tumorzellen greifen und somit zelltypspezifisch sind.

Diese Studien können als beispielhaft für die zukünftige Aufarbeitung von Mechanismen der genetischen Veranlagung für die Krankheitsentstehung im Allgemeinen angesehen werden. Sie erklären, wie ein krankheitsrelevanter Faktor (HIF) durch unterschiedliche Bindung an krankheitsassoziierte, genetische Varianten die Entstehung von zelltypspezifischen Tumoren fördert.

**Originalpublikation:**

Grampp S, Schmid V, Salama R, Lauer V, Kranz F, Platt JL, Smythies J, Choudhry H, Goppelt-Struebe M, Ratcliffe PJ, Mole DR, Schödel J. Multiple renal cancer susceptibility polymorphisms modulate the HIF pathway. PLoS Genet. 2017 Jul 17;13(7):e1006872. doi: 10.1371/journal.pgen.1006872. eCollection 2017 Jul.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28715484>

Grampp S, Platt JL, Lauer V, Salama R, Kranz F, Neumann VK, Wach S, Stohr C, Hartmann A, Eckardt KU, Ratcliffe PJ, Mole DR, Schödel J. Genetic variation at the 8q24.21 renal cancer susceptibility locus affects HIF binding to a MYC enhancer. Nat Commun. 2016 Oct 24;7:13183. doi: 10.1038/ncomms13183.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27774982>

Schödel J, Bardella C, Sciesielski LK, Brown JM, Pugh CW, Buckle V, Tomlinson IP, Ratcliffe PJ, Mole DR. Common genetic variants at the 11q13.3 renal cancer susceptibility locus influence binding of HIF to an enhancer of cyclin D1 expression. Nat Genet. 2012 Mar 11;44(4):420-5. doi: 10.1038/ng.2204.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22406644>