

Aus dem Institut für Vegetative Physiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Rolle der Tumorsuppressorgene PBRM1 und VHL in der  
Tumorigenese des klarzelligen Nierenzellkarzinoms

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anica Högner

aus Berlin, Deutschland

Datum der Promotion: 07.12.2018

## Inhaltsverzeichnis

Abstract (Deutsch) .....	1
Abstract (Englisch) .....	3
Eidesstattliche Versicherung .....	5
Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation .....	6
Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge) .....	9
Druckexemplar der Top-Journal-Publikation.....	13
Curriculum Vitae .....	28
Komplette Publikationsliste.....	33
Danksagung .....	34

## Abstrakt (Deutsch)

### Hintergrund

Im klarzelligen Nierenzellkarzinom (NZK) weist PBRM1 (Polybromo-1 Gen) ca. 40% somatische Genmutationen auf und wurde neben VHL (von Hippel-Lindau Gen) als zweithäufigstes mutiertes Two-hit-Tumorsuppressorgen identifiziert. Obwohl die sporadische Inaktivierung von VHL im klarzelligen NZK mit ca. 90% überwiegt, könnte PBRM1 eine Schlüsselrolle in den Fällen einnehmen, in denen ein VHL-Verlust allein nicht für die Entstehung eines NZK ausreicht. Das Ziel unserer Studie war es, den Einfluss der PBRM1- und VHL-Expression auf dem mRNA- und Protein-Level auf die klinisch-pathologischen Eigenschaften der Tumoren und das Überleben der Patienten mit klarzelligem NZK zu identifizieren.

### Methoden

An dem Kryomaterial von Tumor- und entsprechendem Normalgewebe von 70 nephrektomierten Patienten wurden für PBRM1 und VHL immunhistologische Färbungen, Western Blots und quantitative PCR-Analysen durchgeführt. Zusätzlich wurde ein großes Patientenkollektiv mit 326 klarzelligen NZK-Patienten eines Tissue Micro Array (TMA) dazu verwendet, den Effekt des PBRM1- und VHL-Expressionsverlustes im Gewebeschnitt auf die klinisch-pathologischen Faktoren der Tumoren und das Gesamt-Überleben der Patienten zu untersuchen.

### Ergebnisse

In beiden Patientenkollektiven (Kryomaterial, TMA) waren Männer insgesamt häufiger vom klarzelligen NZK betroffen als Frauen (68.1%, bzw. 64.4%). Dabei wies der Großteil der Patienten der Gruppe mit dem Kryomaterial größere Tumoren auf (pT 3/4, n = 38/70), während in der TMA-Gruppe der Großteil der Patienten kleinere Tumoren aufzeigte (pT1/2, n = 212/326). In der Mehrheit der Patienten der Gruppe mit dem gefrorenen Tumorgewebe waren die PBRM1- und VHL-mRNA signifikant herunterreguliert (77.6% / 80.6%). In dieser Gruppe zeigten 21.4% der Tumoren in der Immunhistologie eine simultan schwache PBRM1- und VHL-Proteinexpression auf. Hingegen konnten wir in 60.4% der TMA-Tumoren eine schwache PBRM1- und VHL-Proteinexpression nachweisen, die signifikant miteinander korrelierte ( $P < 0.001$ ). Der Einfluss der immunhistologischen PBRM1- und VHL-Expression auf die klinisch-pathologischen Parameter zeigte ein variables Bild: so war eine schwache PBRM1- und VHL-Expression zwar signifikant mit einem höheren Fuhrman-Grade assoziiert ( $P =$

0.012 und 0.024), jedoch wies nur eine schwache VHL Expression eine Assoziation zu größeren Tumoren auf (pT 3/4, P = 0.023). Eine schwache immunhistologische VHL-Expression war mit einem kürzeren Gesamtüberleben der Patienten assoziiert (P = 0.013), während PBRM1 keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten zeigte.

### **Schlussfolgerung**

Die Ergebnisse unserer Studie deuten darauf hin, dass eine reduzierte Expression von PBRM1 und VHL mit einer erhöhten Tumoraggressivität korreliert ist. Wir konnten eine nur noch geringe VHL-Expression als unabhängigen Risikofaktor für das kürzere Gesamtüberleben von Patienten mit klarzelligem NZK identifizieren.

## Abstract (Englisch)

### **Background**

In clear cell renal cell carcinoma (ccRCC), PBRM1 (Polybromo-1 gene) harbors about 40% truncating somatic mutations and was identified as the second most frequently mutated two-hit tumor suppressor gene, next to VHL (von Hippel-Lindau gene). Although sporadic inactivation of VHL is predominant in ccRCC (~ 90%), PBRM1 may have a putative gatekeeper function in cases where VHL loss alone is insufficient for ccRCC tumorigenesis. The aim of this study was to identify the impact of PBRM1 and VHL expression at mRNA and protein levels on clinicopathological features and patient outcome in ccRCC.

### **Methods**

In fresh frozen tumor and adjacent normal tissue from 70 patients who underwent radical nephrectomy, immunohistochemical stainings, Western blotting and qPCR analysis of PBRM1 and VHL were performed. In addition, a tissue micro array (TMA) consisting of 326 ccRCC patient samples was used to identify the effect of loss of PBRM1 and VHL immunohistological expression on clinicopathological factors and patient overall survival.

### **Results**

In both groups of fresh frozen ccRCC and TMA samples, men were more affected by ccRCC compared to women (68.1% / 64.4%). Large tumors of pT3/4 stage prevailed in fresh frozen samples (pT3/4, n = 38/70), whereas small tumors predominated in TMA samples (pT1/2, n = 212/326). In the majority of ccRCC fresh frozen tumor samples, both PBRM1 and VHL mRNA were significantly down-regulated (77.6% / 80.6%). In this group, 21.4% of frozen tumors showed simultaneous weak PBRM1 and VHL protein expression in immunohistochemistry. However, 60.4% of the TMA samples showed weak PBRM1 and VHL immunohistochemical expression which was correlated significantly ( $P < 0.001$ ). In view of the impact of PBRM1 and VHL expression in immunohistochemistry on clinicopathological features, weak PBRM1 and VHL expression was associated with higher Fuhrman grade, significantly ( $P = 0.012$  and  $0.024$ , respectively). Interestingly, only weak VHL expression was associated with larger tumors (pT 3/4,  $P = 0.023$ ). Accordingly, there was an association of weak VHL immunohistological expression with decreased patient overall survival ( $P = 0.013$ ), while PBRM1 expression did not affect the patient's overall survival.

## **Conclusions**

Our results indicate a correlation of reduced expression of PBRM1 and VHL with an increased tumor aggressiveness. We identified low VHL expression as an independent risk factor for worse patient outcome.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anica Högner, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Rolle der Tumorsuppressorgene PBRM1 und VHL in der Tumorigenese des klarzelligen Nierenzellkarzinoms“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben ist. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

---

Unterschrift

## Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Top-Journal-Publikation:

Anica Högner, Hans Krause, Burkhard Jandrig, Mumtaz Kasim, Tom Florian Fuller, Martin Schostak, Andreas Erbersdobler, Andreas Patzak, Ergin Kilic

„PBRM1 and VHL expression correlate in human clear cell renal cell carcinoma with differential association with patient´s overall survival.“

Urologic Oncology – Seminars and Original Investigations, accepted 27.10.2017.

Beitrag im Einzelnen:

Die gemeinsame Projekt-Idee für die Untersuchung des Tumorsuppressorgens PBRM1 im Nierenzellkarzinom wurde meinem betreuenden Professor A. Patzak und mir während eines ersten Projekttreffens von Hr. Dr. Krause aus dem Urologischen Forschungsinstitut der Charité vorgestellt. Meine Erfahrungen als ehemalige Biologielaborantin halfen mir, ein Untersuchungsmodell von PBRM1 zu entwickeln, welches zunächst die histologische Expression von PBRM1 und VHL auf gefrorenem humanen Tumormaterial von nephrektomierten Patienten der Charité – Universitätsmedizin Berlin beinhaltete. Hierzu konnte ich auf die Tumorbank mit Normal- und Tumorgewebe von Nierentumorpatienten von Hr. Dr. Krause zurückgreifen und die ersten histologischen Untersuchungen durchführen. Ich arbeitete die gefrorenen humanen Tumormaterialien und das jeweilige Normalgewebe auf und etablierte das PBRM1- und VHL -Färbeprotokoll im Institut für Vegetative Physiologie der Charité. Für technische Unterstützung danke ich Fr. Blauhut und Fr. Jekabsons aus der Urologie der Charité. Zur Prüfung der Eignung des Tumormaterials habe ich vor der immunhistologischen Färbung HE-Färbungen vom Normal- und Tumorgewebe jedes Patienten durchgeführt. Ziel war es, diejenigen Tumormaterialien herauszufiltern, die durch Fibrose oder Nekrose zu wenig vitales Tumorgewebe aufwiesen. Bei der Auswertung der Färbungen der Tumor- und Normalgewebe unterstützte mich Hr. Dr. Kilic aus dem Institut für Pathologie der Charité. Mit seiner Hilfe lernte ich, die einzelnen Tumorentitäten der Nierentumoren zu identifizieren und die Färbungen entsprechend auszuwerten. Gemeinsam entwickelten wir das Scoring-System zur Einteilung der Expressionsstärke von PBRM1 und VHL. Über das Institut für Pathologie bekam ich die Möglichkeit, 14 Tissue Micro Arrays mit Material von insgesamt 326 Patienten aus der

Klinik für Urologie zu beziehen, zu denen mir die klinischen Daten übergeben wurden und die ich nun auch nach Etablierung der PBRM1- und VHL-Färbung auf das Paraffingewebe zur Auswertung nutzen konnte. Die Bilder der histologischen Färbungen wurden von mir in dem Institut für Pathologie generiert (Figure 1, 2; Seite 6-7). Die PBRM1- und VHL - cDNA-Synthese der Normal- und Tumorproben habe ich in dem urologischen Forschungslabor vorgenommen, wobei die Durchführung und Auswertung der qPCR-Analysen von Hr. Dr. Jandrig aus der Universitätsklinik Magdeburg übernommen wurde (Figure 4,5; Seite 8-9). Große Unterstützung in der Etablierung des Western Blot-Protokolls für PBRM1 und VHL und der anschließenden Auswertung habe ich in dem Institut für Vegetative Physiologie von Fr. Dr. Kasim, Hr. Prof. Fähling und Fr. Schmidt erfahren (Figure 3, Seite 7). Während meiner intensiven Prüfungsvorbereitung auf das 2. Staatsexamen hat Fr. Schmidt die begonnenen Western Blot-Untersuchungen der insgesamt 70 Patienten für mich beenden können. Zur statistischen Auswertung habe ich einen 2-tägigen SPSS-Kurs für Studenten absolviert und konnte damit die statistischen Berechnungen selbst durchführen. Die Ergebnisse dazu sind unter anderem in die Tabellen und Überlebensanalysen eingeflossen (Tables 1 – 3, Seite 4,5,7; Tables A.1 – A.2.2, Seite 11-13; Figure 6, Seite 10). Hr. Lenz aus dem Institut für Biometrie und Statistik der Charité und Hr. Bischoff aus der Med. Klinik für Hämatologie / Onkologie der Charité berieten mich bei der Auswertung und Interpretation der Datensätze. Das Manuskript habe ich in allen Teilen verfasst, wobei mich in der Korrektur und späterer Revision Hr. Prof. Patzak, Fr. Dr. Kasim, Hr. Dr. Krause und Hr. Dr. Jandrig mit ihrem jeweiligen Fachwissen unterstützten. Das Einreichen der Arbeit in dem Journal Urologic Oncology – Seminars and Original Investigations habe ich selbstständig durchgeführt.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge)

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2016** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **"UROLOGY and NEPHROLOGY"** Selected Category  
 Scheme: WoS

**Gesamtanzahl: 76 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	EUROPEAN UROLOGY	27,172	16.265	0.066790
2	Nature Reviews Nephrology	3,710	12.146	0.014830
3	JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY	35,795	8.966	0.054330
4	KIDNEY INTERNATIONAL	41,438	8.395	0.055150
5	Nature Reviews Urology	2,439	7.735	0.007720
6	AMERICAN JOURNAL OF KIDNEY DISEASES	21,660	7.623	0.032640
7	Kidney International Supplements	1,501	5.593	0.007290
8	JOURNAL OF UROLOGY	49,702	5.157	0.055450
9	Clinical Journal of the American Society of Nephrology	14,077	4.780	0.035400
10	NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION	24,509	4.470	0.041050
11	BJU INTERNATIONAL	19,691	4.338	0.034390
12	PROSTATE	7,638	3.820	0.011850
13	UROLOGIC ONCOLOGY- SEMINARS AND ORIGINAL INVESTIGATIONS	4,321	3.767	0.012890
14	PROSTATE CANCER AND PROSTATIC DISEASES	1,751	3.723	0.004540
15	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY- RENAL PHYSIOLOGY	16,787	3.611	0.022770
16	SEMINARS IN NEPHROLOGY	2,590	3.598	0.005350
17	NEUROUROLOGY AND URODYNAMICS	4,778	3.560	0.007690
18	CURRENT OPINION IN NEPHROLOGY AND HYPERTENSION	3,154	3.509	0.006830
19	EUROPEAN UROLOGY SUPPLEMENTS	674	3.462	0.000760
20	NEPHRON PHYSIOLOGY	389	3.455	0.000510

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
21	KIDNEY & BLOOD PRESSURE RESEARCH	1,489	3.104	0.003000
22	ASIAN JOURNAL OF ANDROLOGY	3,118	2.996	0.006400
23	Journal of Sexual Medicine	9,411	2.978	0.018400
24	ADVANCES IN CHRONIC KIDNEY DISEASE	1,412	2.757	0.003210
25	WORLD JOURNAL OF UROLOGY	4,353	2.743	0.010120
26	AMERICAN JOURNAL OF NEPHROLOGY	4,004	2.542	0.008130
27	Clinical Genitourinary Cancer	1,182	2.535	0.003860
28	PEDIATRIC NEPHROLOGY	8,248	2.516	0.012290
29	JOURNAL OF RENAL NUTRITION	1,563	2.318	0.002850
30	UROLOGY	20,984	2.309	0.026090
31	BMC Nephrology	2,511	2.289	0.009290
32	JOURNAL OF ENDOUROLOGY	6,030	2.270	0.009900
33	NEPHRON EXPERIMENTAL NEPHROLOGY	675	2.238	0.001110
34	UROLOGIC CLINICS OF NORTH AMERICA	1,782	2.220	0.001680
35	JOURNAL OF NEPHROLOGY	2,395	2.153	0.004080
36	NEPHRON CLINICAL PRACTICE	1,800	2.138	0.004220
37	Current Urology Reports	1,082	2.124	0.002700
38	Aging Male	727	2.108	0.001310
39	NEPHRON	2,761	1.939	0.001060
40	INTERNATIONAL UROGYNECOLOGY JOURNAL	5,428	1.937	0.010000
41	CardioRenal Medicine	305	1.844	0.001130
41	INTERNATIONAL JOURNAL OF UROLOGY	3,709	1.844	0.006030
43	Urolithiasis	486	1.816	0.001480
44	CURRENT OPINION IN UROLOGY	1,550	1.796	0.003270
45	Clinical and Experimental Nephrology	1,879	1.764	0.004550
46	International Neurourology Journal	300	1.739	0.000830
47	BMC Urology	942	1.720	0.002700
48	SEMINARS IN DIALYSIS	2,391	1.671	0.004640

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
49	Journal of Pediatric Urology	1,935	1.611	0.004440
49	UROLOGIA INTERNATIONALIS	2,675	1.611	0.003580
51	INTERNATIONAL UROLOGY AND NEPHROLOGY	3,190	1.564	0.006570
52	NEPHROLOGY	2,499	1.563	0.005230
53	PERITONEAL DIALYSIS INTERNATIONAL	3,165	1.557	0.003030
54	BLOOD PURIFICATION	1,646	1.535	0.003180
55	THERAPEUTIC APHERESIS AND DIALYSIS	1,400	1.529	0.002490
56	Scandinavian Journal of Urology	418	1.513	0.001630
57	Hemodialysis International	1,208	1.353	0.002490
58	INTERNATIONAL JOURNAL OF IMPOTENCE RESEARCH	2,123	1.293	0.001260
59	NEFROLOGIA	961	1.183	0.001640
60	Actas Urológicas Espanolas	779	1.181	0.001090
61	Canadian Journal of Urology	872	1.141	0.001760
62	CUAJ-Canadian Urological Association Journal	1,299	1.082	0.003810
63	CLINICAL NEPHROLOGY	3,047	1.066	0.003030
64	Minerva Urologica e Nefrologica	280	0.984	0.000410
65	Nephrologie & Therapeutique	428	0.917	0.000360
66	Iranian Journal of Kidney Diseases	556	0.916	0.001200
67	Urology Journal	608	0.824	0.000940
68	International Braz J Urol	1,120	0.815	0.002140
69	RENAL FAILURE	2,167	0.790	0.003770
70	PROGRES EN UROLOGIE	1,056	0.606	0.001090
71	Nephrology Nursing Journal	485	0.535	0.000460
72	Contributions to Nephrology	1,239	0.388	0.002530
73	ARCHIVOS ESPANOLES DE UROLOGIA	505	0.323	0.000530
74	AKTUELLE UROLOGIE	105	0.306	0.000150
75	LUTS-Lower Urinary Tract Symptoms	75	0.302	0.000210
76	UROLOGE	595	0.289	0.000580

Copyright © 2017 Thomson Reuters

Selected JCR Year: 2016; Selected Categories: "UROLOGY and NEPHROLOGY"

3

Druckexemplar der Top-Journal-Publikation

**“PBRM1 and VHL expression correlate in human clear cell renal cell carcinoma with differential association with patient’s overall survival”**

Anica Högner, Hans Krause, Burkhard Jandrig, Mumtaz Kasim, Tom Florian Fuller,  
Martin Schostak, Andreas Erbersdobler, Andreas Patzak, Ergin Kilic

Urologic Oncology – Seminars and Original Investigations, 2017

<https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.10.027>

Urologic Oncology – Seminars and Original Investigations, 2017  
<https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.10.027>

Urologic Oncology – Seminars and Original Investigations, 2017  
<https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.10.027>

Urologic Oncology – Seminars and Original Investigations, 2017  
<https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.10.027>

Urologic Oncology – Seminars and Original Investigations, 2017  
<https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.10.027>

Urologic Oncology – Seminars and Original Investigations, 2017  
<https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.10.027>

Urologic Oncology – Seminars and Original Investigations, 2017  
<https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.10.027>

Urologic Oncology – Seminars and Original Investigations, 2017  
<https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.10.027>

Urologic Oncology – Seminars and Original Investigations, 2017  
<https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.10.027>

Urologic Oncology – Seminars and Original Investigations, 2017  
<https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.10.027>

Urologic Oncology – Seminars and Original Investigations, 2017  
<https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.10.027>

Urologic Oncology – Seminars and Original Investigations, 2017  
<https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.10.027>

Urologic Oncology – Seminars and Original Investigations, 2017  
<https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.10.027>

Urologic Oncology – Seminars and Original Investigations, 2017  
<https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.10.027>

Urologic Oncology – Seminars and Original Investigations, 2017  
<https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.10.027>

## Curriculum Vitae

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen  
Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen  
Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen  
Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen  
Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

## Komplette Publikationsliste

### Publikationen:

“PBRM1 and VHL expression correlate in human clear cell renal cell carcinoma with differential association with patient’s overall survival”

Anica Högner, Hans Krause, Burkhard Jandrig, Mumtaz Kasim, Florian Fuller, Martin Schostak, Andreas Erbersdobler, Andreas Patzak, Ergin Kilic;

10/2017, Urologic Oncology – Seminars and Original Investigations,

IF 3.767 (2016)

“Myoglobin facilitates angiotensin II-induced constriction of renal afferent arterioles.” Liu

ZZ, Mathia S, Pahlitzsch T, Wennysia IC, Persson PB, Lai EY, Högner A, Xu MZ,

Schubert R, Rosenberger C, Patzak A.;

05/2017, American Journal of Physiology Renal Physiology, IF 3.611 (2016)

“You are not alone.”

Ludwig M, Högner A, Patzak A.; 02/2017, Acta physiologica, IF 4.867 (2016)

Review.

“The zinc-finger transcription factor SALL4 is frequently expressed in human cancers: association with clinical outcome in squamous cell carcinoma but not in adenocarcinoma of the esophagus.”

Kilic E, Tennstedt P, Högner A, Lebok P, Sauter G, Bokemeyer C, Izbicki JR, Wilczak

W.; 04/2016, Virchows Archiv – European Journal of Pathology, IF 2.613 (2015)

“High expectations: from treatment to prevention.”

M. Ludwig and A. Högner, 07/2015, Acta physiologica, IF 4.251 (2014)

Review

## Danksagung

Ich danke meinen Eltern und meiner Familie für die konstante Begleitung und Unterstützung auf jeder Etappe meines Lebensweges. Simon ich danke dir, dass du immer an mich glaubst.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Hr. Prof. Patzak, der mich mit diesem onkologischen Forschungsprojekt als Doktorandin in seine Arbeitsgruppe aufgenommen hat und mich mit großer Hilfsbereitschaft in jedem Punkt der Entwicklung, Durchführung und Auswertung des PBRM1-Projektes unterstützt hat. So wurde mir die Teilnahme an einem internationalen Kongress für Nierentumore in Miami, USA, ermöglicht, der mich ungemein inspirierte und mir themen-spezifische Diskussionen mit Spezialisten auf diesem Gebiet möglich machte.

Darüber hinaus gilt mein herzlicher Dank Hr. Dr. Krause, der maßgeblich an der Entwicklung der Projektidee beteiligt war und uns das Nierenmaterial für das Projekt uneingeschränkt zur Verfügung stellte.

Ich danke ihm und Hr. Dr. Jandrig für die intellektuelle Unterstützung auf dem Gebiet der Molekularbiologie, den wissenschaftlichen Austausch zu PBRM1 und VHL und die Korrektur der Arbeit.

Fr. Dr. Kasim danke ich besonders für die Motivation und die inspirativen fachlichen Gespräche zu der Durchführung der Experimente und dem Verfassen der Arbeit.

Bei Hr. Dr. Kilic möchte ich mich für die inhaltliche und methodische Unterstützung in der Interpretation und Auswertung der histologischen Färbungen und dem Zugang zu den erforderlichen Geräten im Institut für Pathologie der Charité bedanken.

Für die kompetente und zuverlässige technische Unterstützung danke ich insbesondere Fr. Siegrun Blauhut, Fr. Waltraut Jekabsons und Fr. Jeannette Schmidt. Für die stets freundliche und konstruktive Zusammenarbeit und die Unterstützung in der Vorbereitung wissenschaftlicher Vorträge zu meinem Projekt bedanke ich mich bei den Mitarbeitern der Arbeitsgruppe für Nierengefäßphysiologie von Hr. Prof. Patzak: Fr.

Marion Ludwig, Fr. Diana Braun, Fr. Andrea Gerhardt, Fr. Tatiana Nikitina und den medizinischen Doktoranden der Arbeitsgruppe.

Großer Dank gilt der Studienstiftung des Deutschen Volkes für die Förderung meines gesamten Studiums der Humanmedizin inklusive der beiden Forschungssemester für meine Promotion und die Möglichkeit, mich neben dem Studium meiner wissenschaftlichen Arbeit zu widmen.