

5. Zusammenfassung

Das Syndrom der paraneoplastischen Polyzythämie wurde bei einer Reihe von malignen Tumoren, am häufigsten jedoch bei Nierenzellkarzinomen gefunden. Allerdings weisen auch Patienten mit NZK in weniger als 5% der Fälle das genannte Syndrom auf. Bis zum heutigen Zeitpunkt sind die molekularen Mechanismen der EPO Sekretion in den Tumoren unbekannt. Eine wichtige Voraussetzung ist die Aktivierung des Hypoxie-induzierbaren Transkriptionsfaktors, HIF-1. Er ist ein bedeutender Mediator für die hypoxische Adaptation von Tumorzellen. Die sauerstoffabhängige Degradation der regulatorischen HIF-1 α Untereinheit geschieht durch das von Hippel-Lindau Tumorsuppressorgen (VHL). Dieses Gen ist bei über 70% der NZK inaktiviert. Dadurch kommt es zu einer Stabilisierung von HIF mit nachfolgender Expression seiner Zielgene. Ein klassisches Zielgen von HIF ist Erythropoietin. Die hohe Rate der VHL-Inaktivierung mit konsekutiver Hochregulation von HIF und seinen Zielgenen steht im Gegensatz zu dem seltenen Auftreten einer Polyzythämie. Es bestehen derzeit keine Vordaten zur EPO Expression in NZK. Deshalb untersuchten wir in dieser Studie die Expression von EPO in einer Sammlung von insgesamt 70 NZK.

In unserem Patientenkollektiv zeigten 21 von 52 (40%) aller Patienten mit einem klarzelligen Nierenzellkarzinom eine EPO mRNA Expression. Alle diese Tumoren waren entweder für HIF-1 α oder für HIF-2 α , in den meisten Fällen aber für beide Isoformen positiv. Demgegenüber wiesen die Patienten mit einem nichtklarzelligen NZK nur in ein von 12 Fällen ein positives EPO Signal auf.

Trotzdem, dass 40% der klarzelligen NZK eine EPO Expression aufzeigten, fand sich in unserem Patientenkollektiv nur ein Fall mit einer Polyzythämie, was sich in etwa mit der publizierten Häufigkeit deckt. Das Patientenkollektiv mit einem EPO-Nachweis im Tumorgewebe zeigte einen Trend zu höheren präoperativen Hämoglobinwerten, was eine systemische Auswirkung im Sinne einer EPO-Sekretion und gesteigerter Hämatopoiese durch diese Tumoren andeuten könnte.

Klarzellige NZK entspringen aus epithelialen Tubuluszellen, bei denen normalerweise keine EPO Expression zu finden ist. Wir konnten über in situ Hybridisierung in einigen Fällen starker EPO Expression belegen, dass die Tumorzellen Ort der EPO-Sekretion sind. Die Klärung der molekularen Ursachen, wie es bei maligner Transformation zu der EPO-Expression kommt, wäre von grossem Interesse.

Zum einen könnte eventuell die Frage nach dem Mechanismus der ausgesprochen starken Gewebe- und Zellspezifität von EPO beantwortet werden. Zum anderen könnte potentiell aus diesen Kenntnissen Strategien entwickelt werden, die eine endogene und hämatopoietisch relevante EPO Expression in anderen Geweben als der Niere ermöglichen. Angesichts der hohen Kosten der Therapie mit rekombinatem EPO und den sich ausweitenden Indikationsstellungen, wäre dieses ein sinnvolles Ziel.