

Zusammenfassung der Doktorarbeit

Tight regulation of the PTEN-PI3K-AKT axis and FOXO1 is required for maintenance of Burkitt lymphoma

Franziska Gehringer

Im Rahmen meiner Doktorarbeit untersuchte ich den PTEN-PI3K-AKT-FOXO1-Signalweg im Burkitt-Lymphom, die häufigste Form des B-Zell-Lymphoms bei Kindern und einer der am schnellsten wachsenden Tumore. Meine Ergebnisse sind bedeutend für die Lymphomforschung da sie zeigen, dass der PTEN-PI3K-AKT-FOXO1-Signalweg eine grundlegend andere Rolle im Burkitt-Lymphom als in anderen Krebsarten spielt. Meine Untersuchungen ergaben, dass Burkitt-Lymphome den Transkriptionsfaktor FOXO1 im Zellkern exprimieren, obwohl FOXO Transkriptionsfaktoren lange Zeit als obligatorische Tumorsuppressoren betrachtet wurden. Interessanterweise führte die Hemmung von FOXO1 zu einem Wachstumsarrest von Burkitt-Lymphom-Zelllinien. Eine entscheidende Entdeckung war, dass die Expression von FOXO1 streng reguliert ist, da sich auch zu hohe Mengen nachteilig auf das Burkitt-Lymphom auswirkten. Dies entspricht dem sogenannten „Goldilocks principle“, durch das mittlere Expressionsniveaus für ein optimales Tumorwachstum begünstigt werden. FOXO Transkriptionsfaktoren werden durch den PI3K-AKT-Pfad negativ reguliert, der für seine tumorfördernde Rolle bekannt ist. Obwohl angenommen wurde, dass der PI3K-AKT Signalweg auch im Burkitt-Lymphom überaktiviert ist, konnte ich zeigen, dass dies nicht der Fall ist. Im Gegenteil, Überaktivierung dieses Signalwegs wirkte sich nachteilig auf das Überleben der entsprechenden Zelllinien aus.

Die Ergebnisse meiner Promotionsarbeit liefern einen neuen Therapieansatz für die Behandlung des Burkitt-Lymphoms – die Aktivierung des PI3K-AKT Signalwegs oder die Hemmung von FOXO1. Meine Forschung könnte zukünftig auch zum Verständnis anderer Lymphome beitragen und unterstreicht, dass die Bezeichnung von Genen als „Tumorsuppressor“ oder „Onkogen“ stark kontextabhängig ist.

Meine Untersuchungen wurden in zwei Artikeln in führenden Fachzeitschriften im Bereich Onkologie veröffentlicht. Neben meinen Erstautorenschaften leistete ich wesentliche Beiträge zu weiteren wissenschaftlichen Veröffentlichungen und trug so zum Verständnis von FOXO Transkriptionsfaktoren in B-Zell-Neoplasien bei.