

Zusammenfassung

Die Überexpression des Hypoxie-induzierbaren Transkriptionsfaktors-1 α (HIF-1 α) stellt ein zentrales Merkmal vieler solider Tumoren dar. Dabei kommt HIF-1 α eine funktionelle Bedeutung für die Progression, Metastasierung und Vermittlung von Strahlen- und Chemoresistenz vieler Tumorentitäten zu. Der Transkriptionsfaktor HIF-1 α scheint insbesondere auch an der Regulation verschiedener DNA-Reparaturmechanismen beteiligt zu sein, wobei die zugrunde liegenden Mechanismen noch weitgehend unklar sind. Daher war das Ziel der vorliegenden Arbeit die Bedeutung des Transkriptionsfaktors HIF-1 α für die Vermittlung von Strahlenresistenz *in vitro* und *in vivo* zu charakterisieren und potentielle Wirkmechanismen zu identifizieren. Für diese Untersuchungen wurde eine funktionelle Inaktivierung der regulatorischen α -Untereinheit von HIF-1 (HIF-1 α), in der HIF-2 α -defizienten murinen Zelllinie LLC mittels shRNA-Interferenz etabliert. Die *in vitro*-Analysen verschiedener tumorrelevanter Parameter bestätigten die resistenzvermittelnde Wirkung von HIF-1 α : Die Inhibition von HIF-1 α vor der Bestrahlung führte zur einer signifikanten Senkung der Proliferationsrate und besonders des klonogenen Potentials von LLC-Tumorzellen. Dieser Effekt konnte mit einem erhöhten G2/M Arrest und HIF-1 α -vermittelter signifikanter Verzögerung in der Reparatur von strahlungsinduzierten Doppelstrangbrüchen in Verbindung gebracht werden. HIF-1 α scheint mit vielen wichtigen Komponenten des „DNA damage response“ (DDR)-Signaltransduktionswegs funktionell zu interagieren. Zusätzlich konnte auch in einem Allograft-Tumormodell bei intaktem Immunsystem die signifikante Sensitivierung gegenüber ionisierender Strahlung von HIF-1 α -inhibierten Tumoren erreicht werden. Zusammengefasst zeigten funktionelle Untersuchungen der vorliegenden Arbeit, dass HIF-1 α die Therapiesensitivität von soliden Malignomen maßgeblich beeinflussen kann. In Anbetracht dieser Ergebnisse würde daher die Kombination aus spezifischen HIF-1 α -Inhibitoren und Inhibitoren des DNA-Reparatursignaltransduktionswegs die Effizienz der Strahlentherapie signifikant steigern und die Patientenprognosen wesentlich verbessern.