

# Medizinische Doktorarbeit in Urologie / experimentelle urologische Onkologie

Ausschreibung vom: 30.04.2026

Art der Doktorarbeit (bitte ankreuzen):

klinisch  klinisch-experimentell  experimentell  med. historisch

<b>*Thema der Doktorarbeit:</b>
Belzutifan als potenzieller Radiosensitizer beim klarzelligen Nierenzellkarzinom: Untersuchung der HIF-2 $\alpha$ -abhängigen Strahlenantwort in vitro
<b>*BetreuerInnen:</b>
Dr. med. Marcel Schwinger
<b>*Hintergrundinfo zur Doktorarbeit:</b>
<p>Das klarzellige Nierenzellkarzinom ist durch eine häufige Inaktivierung des von-Hippel-Lindau-(VHL)-Tumorsuppressorgens gekennzeichnet. Der Verlust von VHL führt zu einer Stabilisierung hypoxieinduzierbarer Transkriptionsfaktoren, insbesondere HIF-2<math>\alpha</math>, und damit zur Aktivierung tumorfördernder Signalwege. HIF-2<math>\alpha</math> gilt inzwischen als klinisch validierte therapeutische Zielstruktur beim klarzelligen Nierenzellkarzinom. Belzutifan ist ein oraler HIF-2<math>\alpha</math>-Inhibitor und wurde unter anderem für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorausgegangener Immuncheckpoint- und VEGF-gerichteter Therapie zugelassen.</p> <p>Das Nierenzellkarzinom galt historisch als vergleichsweise wenig empfindlich gegenüber konventioneller Strahlentherapie. Moderne strahlentherapeutische Verfahren und ein besseres Verständnis der molekularen Strahlenantwort haben jedoch das Interesse an rationalen Kombinationstherapien erhöht. Da Hypoxie- und HIF-abhängige Signalwege mit DNA-Schadensantwort, Zellüberleben, metabolischer Adaptation und Therapieresistenz assoziiert sind, stellt sich die Frage, ob eine pharmakologische HIF-2<math>\alpha</math>-Hemmung die Strahlensensitivität von Nierenzellkarzinomzellen erhöhen kann.</p> <p>Ziel der Doktorarbeit ist es, in einem Zellkulturmodell zu untersuchen, ob Belzutifan die Wirkung ionisierender Strahlung auf Nierenzellkarzinomzellen verstärkt. Dazu sollen Nierenzellkarzinomzelllinien mit unterschiedlichem VHL-/HIF-2<math>\alpha</math>-Kontext mit Belzutifan behandelt und anschließend definierten Strahlendosen ausgesetzt werden. Als funktioneller Hauptendpunkt soll die klonogene Überlebensfähigkeit nach Bestrahlung analysiert werden. Ergänzend können DNA-Schadensmarker, Zellviabilität, Zellzyklusveränderungen und Zelltodparameter untersucht werden.</p>
<b>*Aufgaben des Promovierenden:</b>
<p>Der/die Promovierende wird in die Planung, Durchführung und Auswertung zellbiologischer Experimente eingearbeitet. Zu den Aufgaben gehören insbesondere:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kultivierung und Behandlung von Nierenzellkarzinomzelllinien, z. B. 786-O, 786-O-hVHL, RCC4, RCC4-hVHL, Caki-1, Caki-1-VHL-Ko</li><li>• Etablierung geeigneter Belzutifan-Konzentrationen für Kombinationsversuche mit Bestrahlung</li><li>• Durchführung definierter Bestrahlungsexperimente, z. B. 0, 2, 4, 6 und 8 Gy</li><li>• Durchführung von Clonogenic Survival Assays zur Bestimmung der Strahlensensitivität</li><li>• ergänzende Analyse der Zellviabilität, z. B. mittels CellTiter-Glo</li></ul>

\* Pflichtfelder

- Analyse von DNA-Schadensantworten, z. B.  $\gamma$ H2AX/53BP1-Immunfluoreszenz oder Western Blot
- ggf. Untersuchung von Zellzyklus, Apoptose oder Zelltod mittels Durchflusszytometrie
- Dokumentation der Experimente nach guter wissenschaftlicher Praxis
- statistische Auswertung und grafische Darstellung der Ergebnisse
- Literaturrecherche und Mitarbeit an der Erstellung eines wissenschaftlichen Manuskripts oder Kongressabstracts

**\*Voraussetzungen an den Promovierenden:**

Erwartet werden Interesse an experimenteller Tumorbiologie, sorgfältiges Arbeiten und die Bereitschaft, sich in zellbiologische und molekularbiologische Methoden einzuarbeiten. Vorkenntnisse in Zellkultur, Pipettieren oder statistischer Datenauswertung sind hilfreich, aber nicht zwingend erforderlich. Wichtig sind Zuverlässigkeit, selbstständige Arbeitsweise, gute Dokumentation und Interesse an translationaler urologischer Onkologie.

**\*Thema für strukturierte Promotion geeignet? (Graduate School of Life Science, GSLS)**

Ja:       Nein: x

**\*Start, geplante Dauer und voraussichtlicher Zeitaufwand:**

**Start:** nach Vereinbarung

**Voraussichtlicher Zeitaufwand:**

Bei Durchführung als Vollzeit-Forschungssemester kann der experimentelle Hauptteil voraussichtlich innerhalb von 6 Monaten bearbeitet werden. Weitere 6 Monate für Auswertung und Erstellung des Manuskripts.

**\*Notwendigkeit Forschungssemester:**

**Nicht zwingend erforderlich, aber wünschenswert.**

Ein Forschungssemester würde die Durchführung zusammenhängender Zellkultur-, Bestrahlungs- und Koloniebildungsversuche deutlich erleichtern. Alternativ ist eine Bearbeitung über einen längeren Zeitraum parallel zum Studium möglich, sofern regelmäßige Laborzeiten gewährleistet sind.

**Projektfinanzierung:**

Die Durchführung erfolgt im Rahmen bestehender Laborinfrastruktur der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie.

**Ethikvotum/Tierversuchsantrag?**

Für die geplanten Zellkulturarbeiten mit etablierten Zelllinien ist voraussichtlich kein Ethikvotum und kein Tierversuchsantrag erforderlich.

**\*Kontakt:** Bewerbungsunterlagen (Lebenslauf und Motivationsschreiben) an

Schwinger\_m@ukw.de

**Bemerkung:**

Das Projekt verbindet ein klinisch relevantes Therapiekonzept beim klarzelligen Nierenzellkarzinom mit experimenteller Strahlenbiologie. Die Arbeit ist besonders geeignet für Studierende mit Interesse an onkologischer Forschung, molekularer Tumorbiologie und translationalen Therapiekonzepten. Ziel ist es, präklinische Hinweise darauf zu gewinnen, ob die HIF-2 $\alpha$ -Inhibition durch Belzutifan eine rationale Kombinationsstrategie mit Strahlentherapie beim Nierenzellkarzinom darstellen könnte.

