

Philipp Latzko

Dr. med.

## **Der Hippo-Signalweg in der Tumorigenese gastrointestinaler Malignome am Beispiel von Leber und Pankreas**

Fach/Einrichtung: Pathologie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. Kai Breuhahn

Trotz der großen Fortschritte in der Therapie von Krebserkrankungen, stellen das HCC (*hepatocellular carcinoma*) und PDAC (*pancreatic ductal adenocarcinoma*) die moderne Medizin weiterhin vor große Herausforderungen. Das HCC ist einer der häufigsten malignen Tumoren weltweit, verbunden mit einer schlechten Prognose und einer stetig steigenden Inzidenz. Das PDAC zeichnet sich durch sein aggressives Wachstum und frühzeitige Metastasierung und einer damit verbundenen hohen Mortalität aus. Da es für beide Tumorerkrankungen bisher keine effizienten, systemischen Therapieoptionen gibt, gewinnt eine zielgerichtete Krebstherapie immer mehr an Bedeutung. Hierfür ist ein umfassendes Verständnis der zugrunde liegenden genetischen Mechanismen und Alterationen notwendig.

Der evolutionär konservierte Hippo-Signalweg besitzt zusammen mit dem transkriptionellen Koaktivator YAP (*yes-associated protein*) eine zentrale Funktion in der Organgrößenkontrolle und, im Falle einer Dysregulation, bei der Entstehung verschiedener Tumorentitäten. Das Ziel dieser Arbeit war die systematische Analyse der Expression von YAP in humanen HCC- und PDAC-Proben als auch die Untersuchung seiner funktionellen Relevanz in entsprechenden *in vitro* Modellsystemen.

Sowohl auf Transkript- als auch auf Proteinebene konnte eine signifikant erhöhte Expression von YAP im HCC und PDAC im Vergleich zum korrespondierenden gesunden Normalgewebe nachgewiesen werden. *In-vitro* Analysen belegten, dass eine siRNA-vermittelte Inhibierung von YAP zu einer Verringerung von Zellvitalität, Migrations- und Invasionsverhalten in HCC- und PDAC-Zellen führt. Basierend auf Transkriptomanalysen nach YAP-Inhibierung konnte der Notch-Ligand Jag-1 (*Jagged-1*) identifiziert werden. Verschiedene experimentelle Ansätze belegten, dass YAP die Jag-1/Notch Signalwegsaktivität positiv reguliert und dieser partiell die protumorigenen Eigenschaften der YAP Überexpression in HCC und PDAC Zellen vermittelt. In humanen HCC und PDAC Proben konnte eine signifikante Korrelation zwischen der nukleären Anreicherung von YAP und der Expression von Jag-1 bzw. von Notch Signalwegszielgenen nachgewiesen werden.

Zusammenfassend belegen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass der Hippo-Signalweg in gastrointestinalen Tumoren wie dem HCC und PDAC inaktiviert vorliegt und über die Aktivierung von YAP und den Jag-1/Notch Signalweg protumorigene Eigenschaften in Tumorzellen induziert. Eine Blockade dieser funktionellen Verbindung der beiden Signalwege könnte in Zukunft einen Ansatzpunkt darstellen, effiziente und zielgerichtete Therapien zu entwickeln.