

Christina Georgikou

Dr.sc.hum

Inhibition of pancreatic cancer progression by sulforaphane-mediated downregulation of miR30a-3p and sulforaphane derivatives

Fach/Einrichtung: Zellbiologie

Doktormutter: Prof. Dr. rer. nat. Ingrid Herr

Bauchspeicheldrüsenkrebs ist einer der tödlichsten Krebsarten mit schlechter Prognose und tiefgreifender Therapieresistenz, der mit dem Verlust der interzellulären Kommunikation und Cx43 Expression verbunden ist. Ein vielversprechender Pflanzenstoff mit mehreren anti-Krebs-Aktivitäten ist Sulforaphan, ein Isothiocyanat, das in Kreuzblütlern enthalten ist. Sulforaphan stellte die Gap Junction-Kommunikation und damit die Therapieempfindlichkeit der Chemotherapie bei Bauchspeicheldrüsenkrebs wieder her. Ich habe untersucht ob microRNAs an diesem Mechanismus beteiligt sind. Etablierte Zelllinien wurden *in vitro* durch Gap Junction und Gemcitabin Bystander Effekt assays, microRNA – und Gen arrays, Bioinformatische Auswertung getestet, während *in ovo* Xenograft Studien mit miRNA-transfizierten Tumoren durchgeführt wurden. MiRNA und Genexpression wurden auch in Bauchspeicheldrüsenkrebsgeweben durch *in situ* Hybridisierung und Immunhistochemie analysiert. Meine Ergebnisse haben gezeigt, dass Sulforaphan die Expression des Spitzenkandidaten miR30a-3p hemmt. Transfektion mit miR30a-3p Inhibitoren hat die Gap Junction-Kommunikation, Cx43 Expression und Gemcitabin Bystander Effekt verbessert. *In vivo*, die Xenotransplantation dieser transfizierten Zellen verringerte das Tumolvolumen und erhöhte die Wirksamkeit von Gemcitabin. In einem Bauchspeicheldrüsenkrebs-Gewebearray, war die Expression von miR30a-3p im Vergleich zu normalen Bauchspeicheldrüsen-Geweben erhöht und das umgekehrte Ergebnis wurde für die Cx43-Expression beobachtet. Diese Ergebnisse enthüllen den Mechanismus der Sulforaphan-induzierten Gap Junction-Kommunikation und der Gemcitabin-Zytotoxizität in Bauchspeicheldrüsenkrebs. Mit dem Ziel Sulforaphan-bezogene Medikamente für den Bauchspeicheldrüsenkrebs zu entwickeln, habe ich 7 einzigartige Sulforaphan-Derivate auf ihre Bioaktivität gegen den Bauchspeicheldrüsenkrebs und andere Tumorentitäten untersucht. MTT- und

koloniebildende Assays, Apoptose Analyse mit Durchflusszytometrie, Immunhistochemie, MikroRNA-Array sowie Tumor Xenograft- und *C.elegans* Studien wurden mit diesen Analoga durchgeführt. Meine Ergebnisse deuten auf die Anti-Tumor-Aktivität von zwei der SF Derivate, SF102 und SF134, hin. SF102 war am effektivsten bei der Hemmung der Lebensfähigkeit, Klonogenität und des Tumorwachstums zusammen mit der Induktion der Apoptose, gefolgt von SF134, vor allem ohne offensichtliche Nebenwirkungen. MiRNA Array Profiling zeigte unterschiedlich exprimierte Kandidaten zwischen Sulforaphan-Derivaten und ursprüngliches Sulforaphan. Meine Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Sulforaphan-induzierte downregulation des miR30a-3p die Gap Junction-Kommunikation und die Gemcitabin-Wirksamkeit bei Bauchspeicheldrüsenkrebs verbessert. Sulforaphan-Derivate SF102 und SF134 unterdrücken nachweislich das Fortschreiten von Bauchspeicheldrüsenkrebs. Ich vermute, dass die Entwicklung neuer Sulforaphan- oder Sulforaphan-Analoga –Medikamente die neuen Therapiemöglichkeiten für Bauchspeicheldrüsenkrebs eröffnen wird.