

Tristan Lerbs

Dr. med.

Die Bedeutung des EMT-assoziierten Transkriptionsfaktors Six1 beim kolorektalen Karzinom und Pankreaskarzinom

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Jürgen Weitz

Kolorektale Karzinome und Pankreaskarzinome besitzen aufgrund ihrer Häufigkeit bzw. der besonders schlechten Prognose eine hohe klinische Relevanz. Bei dem Homeobox-Protein Six1 handelt es sich um einen Transkriptionsfaktor, der bei der Entstehung zahlreicher Gewebe beteiligt ist. Er trägt hierbei zur notwendigen Migration und Proliferation embryonaler Zellen bei. Zusätzlich wird Six1 mit der Tumorentstehung in Verbindung gebracht, insbesondere beim Mammakarzinom. Hierbei induziert Six1 die epitheliale-mesenchymale Transition, bei der Zellen ihren epithelialen Charakter verlieren und einen mesenchymalen Phänotyp annehmen. Dieser ist mit gesteigerter Motilität assoziiert und trägt so zur Tumormetastasierung bei. Weiterhin spielt die Expression von Six1 bei Tumorstammzellen eine bedeutende Rolle. Bei diesen handelt es sich um Tumorzellen, die für die Aufrechterhaltung der Krebserkrankung essentiell sind und aufgrund ihrer geringen Teilungsrate besonders resistent gegenüber einer Zytostatikatherapie sind. Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde die Wirkung von Six1 beim kolorektalen Karzinom und Pankreaskarzinom untersucht. Dazu erfolgten histologische Analysen am menschlichen Gewebe, *in vitro* Zellversuche und *in vivo*-Versuche an einem Mausmodell. In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass Six1 beim kolorektalen Karzinom einen unabhängigen prognostischen Marker darstellt und vom Adenom über Carcinoma-in-situ bis zum Karzinom zunehmend stark exprimiert wird. Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass Six1 im Pankreastumorgewebe vermehrt exprimiert wird. *In vitro* Experimente zeigten, dass HCT-116-Zellen nach Six1-Überexpression schneller wachsen, einen EMT-assoziierten und maligneren Phänotyp annehmen, eine höhere Motilität aufweisen und gegenüber einer Gemcitabinbehandlung resistenter sind. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Six1 nach Beginn einer Behandlung mit Gemcitabin vermehrt exprimiert wird und dass Six1-

überexprimierende HCT-116-Zellen vermindert Trail bilden. Bei Panc1- und BxPc3-Zellen führte eine Six1-Inhibition zur verminderten Zellmotilität. Zusätzlich verursachte der Six1-Knockdown in Panc1-Zellen im Xenograftmodell ein vermindertes Wachstum und den Verlust eines CSC-assoziierten Phänotyps.

Die Ergebnisse dieser Dissertation zeigen größtenteils eine gute Übereinstimmung zwischen klinischen, *in vitro*- und *in vivo*-Ergebnissen und erweitern die Kenntnisse, die in der Zwischenzeit über Six1 im kolorektalen und Pankreaskarzinom veröffentlicht wurden und untermauern, dass Six1 als mögliches Target einer zielgerichteten Therapie dienen könnte.