

Kai Hu  
Dr. med.

## **The role of ubiquitin E3 ligase CBLC in pancreatic cancer**

Fach/Einrichtungen: Chirurgie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Oliver Strobel

CBL-Gene (CBL, CBLB und CBLC) kodieren eine hochkonservierte Familie von RING-Fingertyp-Ubiquitin-E3-Ligasen, die als negative Regulatoren von multiplen Proteintyrosinkinase-Wegen funktionieren. CBL-Gene sind in vielen menschlichen Krebsarten mutiert oder fehlexprimiert. Angesichts seines epithel-spezifischen Expressionsmusters und besonderen Proteinstruktur konzentrierte sich diese Studie auf CBLC, das bisher am wenigsten untersuchte CBL-Familienmitglied. Ziel der Studie war, die Rolle von CBLC in der Tumorprogression des Pankreaskarzinoms zu untersuchen und sein Potenzial als Angriffspunkt für neue Therapiestrategien zu erforschen.

In dieser Studie wurde festgestellt, dass CBLC in Tumorzellen des pankreatischen duktales Adenokarzinoms (PDAC) - und Zelllinien durch mehrere Methoden heterogen und dichotom exprimiert wird. Im menschlichen PDAC ist der Verlust der CBLC-Expression in Tumorzellen mit einer schlechten Prognose und dem "quasi-mesenchymalen" Subtyp assoziiert. CBLC-Überexpression in CBLC-negativen PDAC-Zelllinien induziert einen Phänotyp mit erhöhter Motilität, fördert die Zellmigration durch Regulierung des Zytoskeletts in vitro und verzögert die Tumorbildung in einem Xenograft-Modell in vivo. Allerdings ist CBLC kein übergeordneter Regulator der Epithelialen-zu-mesenchymalen Transition (EMT) oder der Mesenchymalen-zu-epithelialen Transition (MET). Die Überexpression von CBLC in PDAC-Zelllinien hemmt die Autoaktivierung von SRC (ein non-RTK) und erhöht die Aufrechterhaltung der EGF-abhängigen Aktivierung der AKT- und ERK-Signalwege bei einer Blockade durch Erlotinib (einem EGFR-Inhibitor). Durch die Analyse von RNA-Sequenzierungsdaten von PDAC-Primärtumoren und

CBLC-stabil transfizierten PDAC-Zelllinien wurden in dieser Studie mehrere neue CBLC-assoziierte Gene und Signalwege identifiziert, die nun weiter untersucht werden müssen, um die Rolle von CBLC im Pankreaskarzinom im Detail zu klären.

Zusammenfassend ist der Verlust der CBLC-Expression in epithelialen Tumorzellen mit einer Subpopulation von Pankreaskarzinomen mit schlechter Prognose verbunden. In der zellulären Funktion modifiziert die CBLC-Expression die Motilität durch Beeinflussung des SRC-regulierten Zytoskeletts, steuert jedoch nicht den gesamten Prozess von EMT oder MET. Zudem vermindert CBLC den hemmenden Effekt von Erlotinib auf die MAPK (ERK1/2) und AKT-Signalwege. Dies deutet darauf hin, dass CBLC ein potentieller Ansatzpunkt für eine Sensibilisierung des Pankreaskarzinoms für eine Behandlung mit Erlotinib sein könnte.