

Yiqiao Luo

Dr. med.

**Sulforaphane inhibits the expression of long noncoding RNA H19 and thereby inhibits APOBEC3G-mediated pancreatic cancer progression**

Fach/Einrichtung: Chirurgische

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

PDAC ist ein hoch maligner Tumor mit einer schlechten Prognose. Epigenetische Regulation der PDAC-Progression durch lange nicht-kodierende RNAs (lncRNAs) wurde vorgeschlagen, obwohl die molekularen Mechanismen weitgehend unbekannt sind. Es wurde gezeigt, dass aus bioaktivem Sulforaphan (ein Brokkoli-Extrakt) das Fortschreiten von PDAC hemmt. In dieser Studie habe ich untersucht, ob Sulforaphan die lncRNA-Signalübertragung stört.

Fünf etablierte humane PDAC-Zelllinien, zwei nicht-maligne primäre Zelllinien, Patientengewebe (n = 30) und Online-Patientengewebedaten (n = 350) wurden durch RT-qPCR; Western Blot, MTT, Koloniebildung, Transwell- und Wundheilung-Assays; Genarray-Analyse; In-situ-Hybridisierung; Bioinformatik; in silico Analyse und in vivo Xenotransplantation und Immunhistochemie untersucht.

Die Behandlung von PDAC-Zelllinien mit Sulforaphan veränderte die Expression mehrerer lncRNAs, und die Herunterregulierung von lncRNA-H19 war die signifikanteste beobachtete Veränderung. Die Lipofektion von lncRNA H19 siRNA verhinderte die Selbsterneuerung. Unter den 103 gängigen Sulforaphan-induzierten und H19-verwandten Zielgenen war die katalytische Untereinheit 3G (APOBEC3G) des Virusproteins Apolipoprotein B mRNA-Editing-Enzym am signifikantesten verändert. Die Hemmung von APOBEC3G mit siRNA inhibierte die Viabilität, Invasion und Migration von PDAC-Zellen. Dies war mit einer Hemmung der TGF- $\beta$  / Smad2-Signalübertragung verbunden. In vivo führte die Sulforaphan- oder siRNA-vermittelte Herunterregulierung von H19 oder APOBEC3G zu signifikant kleineren Tumor-Xenotransplantaten mit verringerter Expression des Proliferationsmarkers Ki67 und von APOBEC3G und phosphoryliertem Smad2.

Die obigen Ergebnisse zeigten, dass Sulforaphan H19 und sein Zielgen APOBEC3G herunterreguliert, was die TGF- $\beta$  / Smad2-Signalübertragung und das Fortschreiten des Pankreaskarzinoms hemmt.