

Zusammenfassung

Mingyi Chen

Dr. med.

Targeting the receptor tyrosine kinase MerTK shows therapeutic value for gastric cancer

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. Dr. med. Thomas Schmidt

Magenkarzinome sind sehr heterogene Karzinome mit unzufriedenstellender Prognose. Die Tyrosinkinase MerTK hat ihre onkogene Rolle in zahlreichen Karzinomen gezeigt. Das Ziel dieser Studie war die Rolle von MerTK in Magenkarzinomen zu untersuchen.

Unter Verwendung von immunhistochemischen Färbungen wurde die Expression von MerTK in Gewebe von humanen Magenkarzinomen evaluiert. Das CRISPR/Cas9 System wurde verwendet um einen stabilen genetischen Knockout von MerTK in den Magenkarzinom Zelllinien SNU1 und MKN45 zu etablieren. Der Inhibitor UNC2025 wurde zur Blockade von MerTK verwendet. Es wurden *in vivo* Experimente wie WST-1, BrdU, Soft Agar Formation Assay sowie Flow Cytometrie durchgeführt. Um den therapeutischen Wert von MerTK Blockade *in vivo* zu untersuchen, wurde ein subkutanes Xenograft Mausmodell mit Magenkarzinom etabliert.

Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass die Überexpression von MerTK mit einer schlechten Prognose von Patienten mit Magenkarzinomen einhergeht. In Abwesenheit von MerTK wurde die Tumorprogression *in vitro* und im Mausmodell geschwächt. MerTK Inhibition mit UNC2025 zeigte einen therapeutischen Effekt *in vitro* und im *in vivo* Modell. Zusätzlich verminderte MerTK Überexpression das Ansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie, wobei die Inhibition von MerTK zu einer Sensibilisierung der Zellen gegenüber 5-FU basierter Chemotherapie *in vitro* führte.

Zusammenfassend zeigt MerTK einen vielversprechenden therapeutischen Effekt in Magenkarzinomen, welches insbesondere für Patienten mit refraktärer Vorbehandlung eine therapeutische Option darstellen könnte.