

## Zusammenfassung

Liping He

Dr. med.

### **The effect of menin and pleiotrophin on the metastasis of pancreatic neuroendocrine neoplasms**

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Simon Schimmack

Neuroendokrine Neoplasien der Bauchspeicheldrüse (pNEN) sind eine relativ seltene und heterogene Gruppe von Malignomen mit zunehmender Inzidenz und relevanter Mortalität. *MEN1* ist das am häufigsten mutierte Gen in sporadischen und erbten pNEN. Diese Arbeit untersuchte die Wirkung von *MEN1*, welches für das Protein Menin kodiert, auf die Metastasierung von pNEN. Zunächst wurde Gewebe von pNEN Patienten mit qRT-PCR und Western Blot auf die Korrelation von Menin/PTN und klinischer Charakteristik analysiert. Dann wurden CRISPR/Cas9-vermittelte *MEN1*-Knockout (*MEN1*<sup>-</sup>) BON1 und QGP1 Zelllinien erzeugt, um eine funktionelle Veränderung nach Meninverlust zu demonstrieren. Die Zellmetastasierung wurde durch Transwell-Migrations- und Invasions-Assays sowie Kratzwundheilungsassays analysiert.

Die Analyse von pNEN-Patienten ergab zum einen, dass die *MEN1*-mRNA-Expression bei metastasierten pNEN-Patienten verringert war, und zum anderen, dass bei Menin-negativem pNEN die PTN-Expression erhöht war und zu Metastasen und einem schlechteren krankheitsfreien Überleben führte, was auch in BON1-Zellen bestätigt wurde, dass das Fehlen von Menin zu einer erhöhten PTN-Expression, Migration und Invasion führt. Die PTN-Stummschaltung kehrte diesen Effekt um, um die nachgeschaltete Wirkung von Menin auf die Zellmetastasierung weiter zu bestätigen. Zusammenfassend kann die Kombination aus Abwesenheit von Menin und PTN-Überexpression als neuer Prognosefaktor und therapeutisches Ziel bei pNEN dienen.

PTN ist also ein Prognosefaktor und ein Schlüsselprotein für das Metastasierungsverhalten von Menin-negativen pNEN.