

## Zusammenfassung der Dissertation

Dong Luo

Dr. med.

Title of dissertation: **The clinical and molecular characteristics of early onset pancreatic cancer**

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Martin A. Schneider

EOPC ist eine Untergruppe des Pankreaskarzinoms mit besonderen klinischen und molekularen Subtypen. In vorhergehenden Transkriptomanalysen zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen einer erhöhten Expression von FOXC2 mit dem Alter bei Tumorausbruch sowie eine signifikante Korrelation mit Signalwegen der EMT.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mögliche molekulare Veränderungen der EMT als auch CAFs und die Infiltration des Tumorgewebes durch Immunzellen in EOPC-Tumoren im Vergleich zu LOPC-Tumoren zu untersuchen. Dazu wurden klinische Daten von 119 Patienten mit EOPC und 38 Patienten mit LOPC retrospektiv untersucht. Mittels Immunhistochemie wurde die Expression von FOXC2, EMT-Markern als auch CAF-Marker und Immzellinfiltrate in EOPC-Tumorgewebe evaluiert. Zusätzlich wurde auch RT-PCR und Western Blots eingesetzt, um die mRNA- und die Proteinexpressionslevel derer zu untersuchen. Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten darauf hin, dass EOPC in der untersuchten Kohorte mit einem aggressivem Phänotyp und einer schlechten Prognose einhergeht. So zeigen die EOPC-Tumoren im Vergleich zu LOPC-Tumoren eine höhere Rate an T4 Stadien. EOPC geht darüber hinaus mit einer Hochregulierung von FOXC2 und EMT-Markern einher. Außerdem scheint EOPC mit vermehrten CAFs einherzugehen. Dies zeigt sich auf mRNA- und Proteinebene. Zudem scheint bei EOPC eine relativ zu LOPC stärkere Immunsuppression des Tumors vorhanden zu sein. Darüber hinaus scheint FOXC2 eine EMT fördern zu können als auch für vermehrt CAFs im Tumor sorgen. Da sich in EOPC hauptsächlich myCAF's befinden, welche eine Rolle im TGF- $\beta$ -Signalweg spielen, lässt sich ableiten, dass FOXC2 indem es die EMT und myCAF's fördert, die Entwicklung von EOPC unterstützt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass EOPC sich im Vergleich zu LOPC aggressiver darstellt und dass FOXC2 bei EOPC die Aktivierung der EMT, von CAF und die Immzellinfiltration durch EMT und CAF, welche auch den TGF-  $\beta$ -Signalweg fördern, fördert.