

Luisa Nader
Dr. med.

Activation of non-canonical NF- κ B signaling drives proliferation in hepatocellular carcinoma

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: PD Dr. med. Bruno Christian Köhler

Das hepatocelluläre Karzinom (HCC) ist die häufigste primäre Leberkrebserkrankung und eine der häufigsten Krebstodesursachen weltweit. Trotz einer Weiterentwicklung therapeutischer Strategien in den letzten Jahren ist die Prognose weiterhin schlecht, was unter anderem auf einen späten Diagnosezeitpunkt, Therapieresistenzen sowie frühe Rezidiv- und Metastasierungssituationen zurückzuführen ist.

Der NF- κ B Signalweg, welcher sich in einen kanonischen sowie einen nicht-kanonischen Weg einteilen lässt, wurde nach seiner Entdeckung im Kontext von Immunität und Inflammation inzwischen auch im Kontext diverser Krebserkrankungen gezeigt. Im HCC wurde bereits eine Rolle des kanonischen Signalwegs gezeigt. Für den nicht-kanonischen Signalweg war diese Rolle bisher nicht bekannt.

Diese Arbeit hat sich zum Ziel gemacht, den nicht-kanonischen NF- κ B Signalweg im HCC näher zu erforschen. Durch *in vitro* Analysen an HCC-Zelllinien konnte mithilfe von Signalwegalterationen eine dominante Rolle des nicht-kanonischen NF- κ B Signalwegs gezeigt werden. Orientierende Experimente, welche eine Signalweginhibition untersuchten, liefern Hinweise auf das therapeutische Potential einer Signalwegsinhibition. In einem Mausmodell, welches durch hydrodynamische Schwanzveneninjektion potenter Onkogene HCC induziert, wurde eine deutliche Aktivierung des nicht-kanonischen NF- κ B Signalwegs gezeigt werden.

Diese Arbeit zeigt zum ersten Mal eine klare Dominanz des nicht-kanonischen NF- κ B Signalwegs in HCC *in vitro* sowie *in vivo* im murinen Modell.