

## **- Zusammenfassung -**

Kaiyu Xu

Dr. med.

### **Non-Canonical NF- $\kappa$ B Signaling in Hepatocellular Carcinoma**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Bruno Christian Köhler

Das Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Rolle des nicht-kanonischen NF- $\kappa$ B-Signalwegs im hepatozellulären Karzinom (HCC), wobei murine Modelle, die durch *MYC/Akt* getrieben werden, im Fokus standen. In der Experimentalgruppe wurden Mäuse mit Plasmiden, die die Onkogene *MYC* und *Akt* enthalten, injiziert, was zur Entstehung von HCC in der Leber führte. Die Bestätigung des HCC erfolgte durch makroskopische Bewertung und histologische Untersuchung.

Immunhistochemische (IHC) Färbungen wiesen auf eine Hochregulation des nicht-kanonischen NF- $\kappa$ B-Signalwegs hin. Insbesondere zeigte sich dies durch eine Zunahme der nukleären RelB-Expression in HCC-Zellen. Nachfolgende Analysen mittels quantitativer Echtzeit-PCR (qRT-PCR) und Western Blot bestätigten eine erhöhte RelB-Proteinexpression in der MYC/AKT Gruppe.

Um die Funktion von RelB weiter zu untersuchen, wurde im MYC/AKT-Modell ein CRISPR/Cas9-vermittelter *Relb*-Knockout induziert. Das Experiment wurde unter denselben Bedingungen wiederholt, um die Zuverlässigkeit der Ergebnisse zu erhöhen. In der *Relb*-Knockout-Gruppe waren die HCC-Inzidenz und die maximalen Tumorgößen signifikant reduziert im Vergleich zu den Kontrollmäusen ohne *Relb*-Deletion. Die IHC-Färbung bestätigte die erfolgreiche Deletion von *Relb* in der Knockout-Gruppe, dies zeigte sich durch das Fehlen von RelB-positiven Zellen. Zusätzlich wies die qRT-PCR-Analyse eine signifikant niedrigere *Relb*-mRNA-Expression in der Knockout-Gruppe auf.

Die Genexpressionsanalyse der Tumorknoten zeigte einen signifikanten Anstieg der *Relb*- und Lymphotoxin  $\beta$  (*LT $\beta$* )-Expression im Vergleich zum umliegenden Leberparenchym, was auf die mögliche Rolle in der Tumorentwicklung hinweist. Zur Untersuchung der Lokalisierung und Regulation von LT $\beta$  in HCC wurde eine LT $\beta$  *in situ* Hybridisierung durchgeführt.

Es wurde eine umfassende Analyse an einer großen Kohorte durchgeführt, um die Rolle von RelB im humanen HCC zu untersuchen. In Übereinstimmung mit den *in vivo* Ergebnissen wurden signifikante Korrelationen zwischen Ki67-positiven Zellen und der nukleären RelB-Expression in HCC-Geweben identifiziert. Im Gegensatz zu prämaligen Läsionen zeigte die nukleäre RelB-Expression in HCC eine deutliche Zunahme. Darüber hinaus war die Aktivierung von RelB in schlecht differenzierten Tumoren im Vergleich zu gut differenzierten Tumoren erhöht.

Zusammenfassend gibt diese Studie Einblicke in die Rolle des nicht-kanonischen NF- $\kappa$ B Signalwegs bei der Entstehung und Progression von HCC *in vivo* sowie die Funktion von RelB im humanen HCC. Die verringerte Tumorlast bei *Relb*-Knockout-Mäusen und die erhöhte RelB-Expression im humanen HCC deuten auf eine proliferative und HCC-fördernde Rolle von RelB hin. Weitere Studien sollten das therapeutische Potenzial dieses Signalwegs untersuchen.