



Die Rolle der Polo-like Kinasen1/2 als Mediatoren von Hedgehog-Überlebenssignalen in Cholangiokarzinomzellen

Antragsteller: [Privatdozent Dr. Christian Dominik Fingas](#)
 Universitätsklinikum Essen
 Klinik für Allgemeinchirurgie, Viszeral-
 und Transplantationschirurgie
 Hufelandstraße 55
 45147 Essen
 Telefon: +49 201 723-1101
 Telefax: +49 201 723-5946
 E-Mail: christian.fingas@uk-essen.de

Fachliche Zuordnung Allgemein- und Viszeralchirurgie
Förderung Förderung seit 2013

Projektbeschreibung

Das Cholangiozelluläre Karzinom (CCC) ist eine hochmaligne und nur unzureichend therapierbare Krebserkrankung der intra- und extrahepatischen Gallengänge. Paradoxerweise exprimieren CCC-Zellen in vivo den Todesliganden tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) und seine Todesrezeptoren, was diese Tumorzellen von potenten Überlebenssignalen zur Umgehung der TRAIL-induzierten Apoptose abhängig macht. Ein gut charakterisierter Überlebensfaktor, der von CCC-Zellen exprimiert wird, ist das antiapoptotische B-cell-lymphoma-2 (Bcl-2)-Familienprotein myeloid cell leukemia-1 (Mcl 1). Zunehmend wird auch die in CCC-Zellen reaktivierte, primär aus der Embryonalentwicklung bekannte Hedgehog-Signalkaskade als ein wichtiger Überlebenssignalweg erkannt. Passend zu diesem Konzept zeigen vorläufige Experimente des Antragstellers (Erstantrag) nun erstmalig, dass Mitglieder der zellzyklusregulierenden polo-like kinase (PLK)-Proteinfamilie möglicherweise bedeutende Verbindungsglieder zwischen Hedgehog-Überlebenssignalen und Mcl-1-Expression in CCC-Zellen darstellen. Zudem werden die Proteine PLK1 und PLK2 in menschlichen CCC-Proben verstärkt exprimiert. Diese Beobachtungen führen zu der antragsübergreifenden, zentralen Hypothese, dass Hh-Signaling via PLK-vermittelter positiver Mcl-1-Regulation zu einer Umgehung der TRAIL-induzierten Apoptose im CCC führt. In den Antragszielen werden drei Hypothesen getestet. Erstens wird die Hypothese getestet, dass in CCC-Zellen die Hh-Signalkaskade den PLK-Signalweg reguliert: a) durch Beeinflussung der PLK1/2-Expression; b) durch direkte Bindung der Hedgehog-Transkriptionsfaktoren Glioma-associated oncogene (GLI)1/2/3 an die Promotorbereiche der PLK1/2-Gene. Zweitens wird die Hypothese getestet, dass die Inhibition des PLK/Hh-Signalwegs den Zelltod von CCC-Zellen fördert: a) durch Sensibilisierung der CCC-Zellen gegenüber der TRAIL-induzierten Apoptose; b) durch Steigerung des Abbaus von Mcl-1 mittels proteasomaler Degradation. Abschließend wird die Hypothese getestet, dass PLK/Hh-Inhibition von therapeutischem Wert in einem in vivo-CCC-Modell ist: a) durch Minderung der Mcl-1-Expression und Steigerung der Apoptoserate von Tumorzellen; b) durch Inhibition der Tumorprogression mit Verlängerung des Tierüberlebens. Der Antragsteller ist versiert in der Untersuchung von TRAIL- und Hh-Signalwegen in CCC-Zellen und hat zur Durchführung des vorliegenden Forschungsvorhabens in Kooperation ein syngenes, orthotopes CCC-Rattenmodell am Uniklinikum Essen etabliert. Der Antrag ist konzeptionell innovativ und soll neue Mechanismen der TRAIL-Apoptoseresistenz in CCC-Zellen identifizieren sowie einen Beitrag zur Entwicklung gezielter Therapiestrategien für diese verheerende Erkrankung leisten.

DFG-Verfahren Sachbeihilfen
Internationaler Bezug USA
Beteiligte Person: [Professor Dr. Ali Canbay](#); [Professor Dr. Gregory J. Gores](#); [Professor Dr. Ursula Rauen](#); [Professor Dr. Alphonse Sirica](#)

Sie erreichen GEPRIS unter <http://www.dfg.de/gepris>

(c) 1999 - 2017 Deutsche Forschungsgemeinschaft (<http://www.dfg.de>)