

Molekulare Progressionsmechanismen der humanen Hepatokarzinogenese

Aus dem Pathologischen Institut
der Universität Heidelberg
Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. P. Schirmacher

Molekulare Progressionsmechanismen der humanen Hepatokarzinogenese

Habilitationschrift zur Erlangung der venia legendi
für das Fach
Experimentelle Tumorbilogie
an der hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Heidelberg

vorgelegt von
Dr. rer. nat. Kai Breuhahn
aus Diepholz (Niedersachsen)

Heidelberg 2009

**Forum Moderne Pathologie
Forum Modern Pathology**

Schriftenreihe des Pathologischen Instituts
der Universitätsklinik Heidelberg

herausgegeben von
Prof. Dr. Peter Schirmacher

Band 11

Kai Breuhahn

**Molekulare Progressionsmechanismen
der humanen Hepatokarzinogenese**

Shaker Verlag
Aachen 2010

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Zugl.: Heidelberg, Univ., Habil.-Schr., 2009

Copyright Shaker Verlag 2010

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8322-9631-5

ISSN 1863-7515

Shaker Verlag GmbH • Postfach 101818 • 52018 Aachen

Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9

Internet: www.shaker.de • E-Mail: info@shaker.de

Inhaltsverzeichnis

1.0	Einleitung	3
1.1	Hepatozelluläres Karzinom	3
1.2	Therapeutische Strategien	3
1.3	Molekulare Ätiologie des HCC	4
1.4	Molekulare Progressionsmechanismen des HCC	6
1.4.1	Chromosomale Aberrationen	6
1.4.2	Dysregulation von Wachstumsfaktor-Signalwegen	6
1.4.3	Dysregulation intrazellulärer Apoptose- und Zellzyklus-regulatoren	9
1.5	Zielsetzung	10
2.0	Überblick und Diskussion der Publikationen zur Habilitation	11
2.1	Durchführung von Hochdurchsatzverfahren zur Identifizierung von progressionsrelevanten Zielstrukturen in der Hepatokarzinogenese	11
2.1.1	Metaanalyse chromosomaler Alterationen im HCC	11
2.1.2	Analyse des Transkriptoms von humanen HCCs	14
2.1.3	Diskussion I	16
2.2	Aktivierung des <i>insulin-like growth factor</i> (IGF)-II Signalweges in der Hepatokarzinogenese	19
2.2.1	Funktionelle Relevanz des IGF-II und der signal-transduzierenden Rezeptoren in HCC-Zellen	19
2.2.2	Inhibierung des IGF-II Signalweges im Xenograft-Transplantationsmodell mittels niedermolekularer Substanzen	23
2.2.3	Diskussion II	25
2.3	Funktionelle Analysen zur protumorigenen Funktion und Regulation von Mikrotubulus-destabilisierenden Faktoren unter besonderer Berücksichtigung des humanen HCC	28
2.3.1	Expression und protumorigene Funktion von Mikrotubulus-destabilisierenden Proteinen in der humanen Karzinogenese	28
2.3.2	Regulation von Mikrotubulus-Destabilisatoren der Stathmin-Familie	36
2.3.3	Diskussion III	39
3.0	Zusammenfassung	43
4.0	Literaturverzeichnis	44

5.0	Abkürzungsverzeichnis	60
6.0	Anhang	61
7.0	Danksagung	63
8.0	Originalveröffentlichungen zum Thema der Habilitation	64