



Stipendiatin

Vor- und Nachname: Laura Hero

Geburtsjahr: 1998

Aktueller Lebensort: Köln



Schulausbildung	<p>2008-2016: Erzb. Liebfrauenschule Köln Abschluss: Abitur (Note 1,1)</p> <p>2004-2008: KGS Lindener Allee, Köln</p>
Universitärer Werdegang	<p>Seit Okt 2016: Studium der Humanmedizin an der Universität zu Köln</p> <p>Sep 2018: Erster Abschnitt der ärztlichen Basisprüfung</p> <p>Jun 2020: Beginn der Promotion in der AG „Experimentelle Neurochirurgie und Neuroonkologie“ an der Uniklinik Köln</p>
Praktika und Jobs	<p>Famulaturen: Sep 2019: Ev. Krankenhaus Köln-Weyertal, Gynäkologie und Geburtshilfe Mär 2019: St. Elisabeth Krankenhaus Hohenlind, Chirurgie</p> <p>Jobs: Seit Mär 2020: Werksstudentin im Gesundheitsamt der Stadt Köln als Aushilfe in der Corona-Pandemie Seit Apr 2019: Studentische Hilfskraft der Chirurgischen Stationen im St. Elisabeth Krankenhaus Hohenlind Okt 2018-Jan 2019 und Okt 2019-Jan 2020: Studentische Hilfskraft im Zentrum Anatomie der Uniklinik Köln</p>
Sprachen	<p>Deutsch: Muttersprache Englisch: fließend in Wort und Schrift Spanisch: Grundkenntnisse</p>
Hobbys und Freizeit	<p>Sport (Ballett, Joggen, Mountainbiken, Ski), Musik (Violine, Gesang), Engagement in der kirchlichen Jugendarbeit</p>



Promotionsprojekt

Titel:

Die Rolle des Hippo Signalling Pathway und seiner Effektoren YAP und TAZ in pädiatrischen Hirntumoren bei jungen Erwachsenen im Alter von 15 bis 25 Jahren

Universität zu Köln, Medizinische Fakultät

Klinik für Allgemeine Neurochirurgie, Labor für Neuroonkologie und Experimentelle Neurochirurgie unter Betreuung von Dr. Marco Timmer

Hintergrund:

Die primären Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS) sind nach Leukämien mit 24%¹ die zweithäufigste Ursache für Krebs im Kindesalter.² Als häufigste solide Tumoren stellen sie außerdem die führende Todesursache in der pädiatrischen Onkologie dar.³ Bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen sind ZNS-Tumoren zwar insgesamt seltener zu finden als bei Kindern, sie machen aber trotzdem ein Drittel aller Tumore und ca. 80% aller malignen Neoplasien bei Patienten im Alter von 15 bis 39 Jahren aus. Dabei treten in dieser Altersgruppe sowohl pädiatrische als auch adulte ZNS-Tumore auf.⁴

Yes-associated Protein (YAP) und das homologe Protein Transcriptional Co-Activator With PDZ-Binding Motif (TAZ) sind Transkriptionscoaktivatoren, die vor allem durch die Mechanotransduktion einer Zelle beeinflusst werden. Dies kann sowohl abhängig als auch unabhängig vom sogenannten Hippo Signalling Pathway geschehen.⁵ Der Hippo Pathway ist ausschlaggebend an der Kontrolle von Zellproliferation und Apoptose beteiligt und reguliert so physiologisch vor allem die Größe von Organen und Geweben.^{6,7}

Bei einigen malignen Tumoren konnte bereits eine ungewöhnlich hohe Expression an YAP und TAZ beobachtet werden.⁷ Dabei ist vor allem eine erhöhte Aktivität in den Zellkernen von Krebszellen zu messen. Dies hat eine verstärkte Proliferation, Invasion und Metastasierung der Zellen zur Folge.⁵ YAP und TAZ scheinen also eine entscheidende Rolle bei der Tumorgenese zu spielen. Erhöhte Expressionsmuster konnten unter anderem bei Brustkrebs- und Darmkrebszellen, sowie Lungen- und Lebertumoren gemessen werden. Auch bei adulten Hirntumoren, insbesondere Gliomen, konnte im Vergleich zu normalem Hirngewebe eine deutliche Erhöhung der YAP/TAZ-Aktivität gemessen werden.^{6,7} Die Expression von YAP/TAZ konnte dabei mit dem Tumorgrad in Korrelation gebracht werden. In schlecht differenzierten Gliomen (WHO Grad III und IV) wurde eine höhere Expression gemessen als bei gut differenzierten Tumoren (WHO Grad I und II).⁷ Eine Überexpression von YAP/TAZ ist dabei assoziiert mit verstärkter Metastasierung und einem schlechteren Gesamtüberleben der Patienten.^{7,8}

Es deutet vieles darauf hin, dass die beiden homologen Proteine YAP und TAZ auch bei der Tumorgenese von pädiatrischen Hirntumoren eine entscheidende Rolle spielen. Bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen weisen Hirntumore verschiedene Charakteristiken sowohl von pädiatrischen als auch von adulten Tumoren auf. Dabei unterscheiden sie sich sowohl in ihrer molekularen Struktur als auch im damit verbundenen Outcome deutlich von ihren Vertretern bei jüngeren und älteren Patienten. Bisher wurde jedoch in der entsprechenden Altersgruppe nur bei wenigen Tumorentitäten



untersucht, in welcher Weise YAP und TAZ exprimiert werden und welche Auswirkungen dies auf die Diagnostik, Prognose und Therapie der Patienten hat.⁴

Ziel des Forschungsprojektes ist es zu identifizieren bei welchen pädiatrischen Hirntumoren eine erhöhte beziehungsweise erniedrigte Expression von YAP und TAZ vorliegt und welche Auswirkungen dies auf die Malignität der Tumore hat. Besonderes Augenmerk liegt dabei auf den pädiatrischen Tumoren, die bei jungen Erwachsenen im Alter von 15 bis 25 Jahren auftreten. Es soll nachfolgend ermittelt werden wie diese Erkenntnisse Diagnostik, Prognose und Therapie der Tumore beeinflussen können.

Projektaufbau:

Verschiedene Tumor-Proben aus der Tumordatenbank der Uniklinik Köln werden hinsichtlich der Expressionsmuster von YAP/TAZ analysiert (Western Blot, Immunhistochemie, quantitative PCR). Eine Auswertung der Ergebnisse erfolgt abhängig von Malignität und Art der Tumoren in Verbindung mit klinischen Daten. Anschließend wird der Einfluss von YAP/TAZ auf das Proliferations-, Migrations- und Invasionsverhalten von Tumorzellen unter Manipulation von YAP und TAZ in Zellkulturen untersucht und es erfolgen erste Therapieversuche. Zum Schluss wird YAP/TAZ in pädiatrischen Tumoren im Tiermodell untersucht.

Literaturverzeichnis:

1. Lernbecher et al. S1-Leitlinie ZNS-Tumoren im Kindes- und Jugendalter: Leitsymptome und Diagnostik der ZNS-Tumoren im Kindes- und Jugendalter. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), Gesellschaft für Neuropädiatrie (GPN) Stand 2016.
2. Lake JA et al. Targeted fusion analysis can aid in the classification and treatment of pediatric glioma, ependymoma, and glioneuronal tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67(1).
3. Collins KL, Pollack IF. Pediatric Low-Grade Gliomas. *Cancers (Basel)* 2020; 12(5).
4. Hafeez U et al. Young adults diagnosed with high grade gliomas: Patterns of care, outcomes, and impact on employment. *J Clin Neurosci* 2019; 68:45–50.
5. Cobbaut M et al. Dysfunctional Mechanotransduction through the YAP/TAZ/Hippo Pathway as a Feature of Chronic Disease. *Cells* 2020; 9(1).
6. Li W et al. The role of transcriptional coactivator TAZ in gliomas. *Oncotarget* 2016; 7(50):82686–99.
7. Li P-D et al. Evaluation of TAZ expression and its effect on tumor invasion and metastasis in human glioma. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 2014; 7(10):757–60.
8. Liu M et al. Phosphorylated mTOR and YAP serve as prognostic markers and therapeutic targets in gliomas. *Lab Invest* 2017; 97(11):1354–63.



Motivation zum Promotionsthema und dem Stipendium bei der Deutschen Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs

Durch mein Engagement in der kirchlichen Jugendarbeit habe ich regelmäßig mit den unterschiedlichsten Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen zu tun. Aufgrund meines familiären Umfeldes bin ich außerdem schon früh, das heißt als ich selbst noch ein Kind war, mit krebserkrankten Kindern und Jugendlichen in Kontakt gekommen. Mit der Zeit ist so mein medizinisches Interesse immer weiter gewachsen. Durch mein Medizinstudium habe ich viel über wissenschaftliche Erkenntnisse von Krebserkrankungen gelernt. Trotzdem ist es für mich mit meinen 22 Jahren unvorstellbar, wie eine Krebsdiagnose in mein Leben einschneiden und es wahrscheinlich für immer verändern würde.

Primäre Tumore des Zentralen Nervensystems zählen bei Kindern und jungen Erwachsenen zu den häufigsten malignen Tumorarten. Bei Kindern sind sie als häufigste solide Tumoren eine der führenden Todesursachen. Die Hirntumore stellen eine sehr heterogene Gruppe von Tumoren dar. Dies trägt dazu bei, dass bei vielen Entitäten bisher nur wenige diagnostische und prognostische Marker ermittelt werden konnten. Außerdem sind nur wenige Therapieoptionen verfügbar, welche nur selten spezifisch eingesetzt werden können. Die Altersgruppe der Jugendlichen und jungen Erwachsenen stellt eine Besonderheit vor allem in der Neuroonkologie dar. Die dort auftretenden Tumore sind gesondert zu denen bei Kindern oder bei älteren Erwachsenen zu betrachten, da es entscheidende Unterschiede sowohl bei den Patienten als auch bei den Tumoren selbst gibt. Diese Tatsache ist jedoch noch weitgehend unverstanden.

Mit der Unterstützung durch die Stiftung erhoffe ich mir von meiner Forschungsarbeit neue Erkenntnisse in Bezug auf die Molekularbiologie der verschiedenen Hirntumoren. Dies soll ein besseres Verständnis von Tumorentstehung und Prognose der Tumoren, sowie Erkenntnisse über die spezifischen Therapieoptionen der Patienten ermöglichen, sodass eine bestmögliche Heilung in Kombination mit der Vermeidung von fortbestehenden Nebenwirkungen und Sekundärschäden möglich ist.

Zukunftsplanung und Wünsche

Als diesjährige Stipendiatin der Deutschen Stiftung für Junge Erwachsene mit Krebs freue ich mich darauf, viele neue Eindrücke und Erfahrungen sammeln zu können. Ich hoffe, dass trotz der gegenwärtigen Situation eine Teilnahme an Veranstaltungen, sowie der Austausch mit Anderen möglich sein wird.

Ich bin sehr gespannt darauf während meiner Promotion neue Fähigkeiten zu erlernen. Außerdem plane ich einen Forschungsaufenthalt für ein Jahr im Ausland, falls möglich während meiner Promotion, und hoffe dort die gewonnenen Erkenntnisse und Erfahrungen anwenden zu können. Auch ein Teil meines Praktischen Jahres würde ich gerne im Ausland absolvieren.

Ich bin sehr interessiert an den Fächern Onkologie und Chirurgie und hoffe diese in meiner zukünftigen medizinischen Laufbahn verbinden zu können. Ebenso möchte ich weiterhin einen Beitrag zur Forschung leisten. Neben meiner kirchlichen Arbeit mit Kindern und Jugendlichen könnte ich mir durchaus vorstellen, dass sich auch meine berufliche Laufbahn in diese Richtung entwickelt.