

## **Zusammenfassung**

In der vorliegenden Arbeit wurden die Auswirkungen des Monoacylglycerol-Lipase (MAGL)-Inhibitors JZL184, der den Abbau des Endocannabinoids 2-Arachidonoylglycerol (2-AG) hemmt, auf hypoxische Lungentumorzellen untersucht. Präklinische Studien zeigten antitumorogene Effekte von JZL184, jedoch fehlten bisher Untersuchungen unter Hypoxie. In der Studie wurden konditionierte Medien von JZL184-behandelten Tumorzellen verwendet und ihr Einfluss auf die angiogenen Eigenschaften von humanen Endothelzellen (HUVEC) analysiert. JZL184 führte zu einem Anstieg der 2-AG-Konzentrationen und hemmte die Hypoxie-induzierte Expression des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) in den Lungentumorzellen. Antiangiogene Effekte wurden auch für den MAGL-Inhibitor MJN110 nachgewiesen. Eine Beteiligung der Cannabinoid-Rezeptoren CB<sub>1</sub> und CB<sub>2</sub> an den Wirkungen von JZL184 wurde festgestellt. Die Studie zeigte weiterhin, dass die antiangiogene Wirkung von JZL184 auf einer Hemmung der VEGF/VEGF-Rezeptor-2-Signalkaskade beruht. Insgesamt charakterisiert die Arbeit einen neuen Mechanismus der antiangiogenen Wirkung von JZL184 in der Kommunikation zwischen hypoxischen Lungentumorzellen und Endothelzellen, was eine weitere wichtige Komponente der antitumorigenen Wirkung von MAGL-Inhibitoren aufzeigt.

## **Summary**

In the present study, the effects of the monoacylglycerol lipase (MAGL) inhibitor JZL184, which inhibits the degradation of the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol (2-AG), on hypoxic lung cancer cells were investigated. Preclinical studies have shown antitumour effects of JZL184, but studies under hypoxia have been lacking. In the study, conditioned media of lung tumour cells treated with JZL184 were used and their influence on the angiogenic properties of human endothelial cells (HUVEC) was analysed. JZL184 led to an increase in 2-AG levels and inhibited hypoxia-induced expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the lung cancer cells. Antiangiogenic effects were also demonstrated for the MAGL inhibitor MJN110. The involvement of the cannabinoid receptors CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> in the effects of JZL184 was proven. The study showed that the antiangiogenic effect of JZL184 is based on an inhibition of the VEGF/VEGF receptor 2 signalling cascade. Overall, the work characterises a new mechanism of the antiangiogenic effect of JZL184 in the communication between hypoxic lung cancer cells and endothelial cells, which reveals another important component of the antitumorogenic effect of MAGL inhibitors.