

Christian Baarlink
Dr. med.

Suppressor of Cancer Cell Invasion (SCAI) reguliert die Transkription von β_1 -Integrin durch Inhibition des SRF-Koaktivators MAL

Promotionsfach: Pharmakologie

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Robert Grosse

Vor dem Hintergrund eines invasiven Wachstums entarteter Zellen bildet das Phänomen zellulärer Metastasierung die entscheidende Bedrohung im Rahmen einer Krebserkrankung. Innerhalb der Kanzerogenese beschreibt die maligne Transformation einen mehrstufigen Prozess, beruhend auf der progressiven Akkumulation struktureller Veränderungen innerhalb der zellulären Erbsubstanz. So bedingt letztlich erst die Summation multipler genetischer wie auch epigenetischer Veränderungen die Entartung normaler Zellen in entsprechende Abkömmlinge mit der Fähigkeit zur Metastasierung. Als zentrales Element dieser Prozesse bedarf es einer gezielten Deregulation physiologischer Genexpression. Dementsprechend häufig lässt sich eine enge Beziehung zwischen der Funktionalität transkriptionell aktiver Proteine und dem malignen Phänotyp erkennen.

Ausgehend von einer physikalischen Assoziation mit dem Formin mDia1 gelang im Rahmen der vorliegenden Arbeit in Form der Erstbeschreibung und funktionellen Charakterisierung von SCAI (suppressor of cancer cell invasion) die Identifikation eines bislang unbekanntem transkriptionellen Regulators. Als hochkonserviertes Protein zeigt SCAI eine effiziente Inhibition Formin-vermittelter Aktivierung des Transkriptionsfaktors SRF, mit dem Ergebnis einer nachhaltigen Beeinflussung invasiver Zellmigration. Sowohl Reporter-gen-Analysen als auch Protein-Interaktionsstudien belegen in diesem Zusammenhang eine inhibitorische Wechselwirkung mit dem Myocardin-verwandten SRF-Koaktivator MAL. Benachbarte Bindungsregionen von SCAI und SRF innerhalb der B-box von MAL ermöglichen hierbei die Ausbildung eines transkriptionell inaktiven ternären Komplexes bestehend aus SCAI, MAL und SRF. Eine herausragende funktionelle Bedeutung besitzt in diesem Geschehen der Amino-Terminus von SCAI. Neben der Fähigkeit zu einer Assoziation mit MAL vermittelt dieser, über die Präsenz eines nukleären Lokalisationssignals, ebenfalls eine vorwiegend kernständige SCAI-Lokalisation als weitere Voraussetzung einer effizienten Suppression

MAL-vermittelter SRF-Aktivität. Entsprechend zeigte sich in FRAP-Experimenten und Photoaktivierungen eine überwiegend nukleäre Verankerung von SCAI.

Vor dem Hintergrund einer deutlich gesteigerten Invasivität humaner Tumorzellen infolge verminderter SCAI-Expression, gelang der Nachweis einer inversen Korrelation zwischen dem Expressionsniveau von SCAI und der phänotypischen Invasivität verschiedener Tumorzellentitäten. Darüber hinaus zeigte sich für eine Auswahl menschlicher Tumore eine verminderte Expression von SCAI. Genomweite Expressionsanalysen SCAI-depletierter Brustkrebszellen verdeutlichten die transkriptionell modulatorische Potenz von SCAI und ermöglichten nachfolgend die Identifikation des Adhäsionsrezeptors β_1 -Integrin als eine der entscheidenden Zielstrukturen SCAI-vermittelter Transkriptionsregulation.

Zusammenfassend unterstreichen die in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse somit eine entscheidende Bedeutung des bisher unbekanntes Proteins SCAI für eine transkriptionell kontrollierte invasive Zellmigration unter Beteiligung des mDia1/MAL/SRF-Signalwegs und einer regulierten Expression von β_1 -Integrin. Die vorgestellten Ergebnisse sprechen für eine hochpotente biologische Funktion von SCAI und verdeutlichen die Notwendigkeit weiterführender Experimente zur näheren Charakterisierung einer humanpathogenen Bedeutung. So könnte ein besseres Verständnis der pathophysiologischen Relevanz von SCAI perspektivisch einen Beitrag zur Entwicklung neuer therapeutischer oder diagnostischer Strategien leisten.