



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Endocytosis regulates TGF- β signaling in murine hepatocytes

Autor: Christoph Meyer
Institut / Klinik: II. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. S. Dooley

Der TGF- β Signalweg spielt eine bedeutende Rolle bei zellulären Prozessen während der Embryonalentwicklung, Zellhomöostase und Erkrankungen und muss deshalb stark reguliert sein. Endozytose ist von enormer Relevanz für die Signalinitiierung und -terminierung. Jedoch ist die Funktion im TGF- β Signalweg nicht abschließend geklärt. Studien kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen, die hauptsächlich vom Zelltyp als auch von den spezifischen experimentellen Ansätzen abhängen. In der Leber spielt TGF- β eine Schlüsselrolle bei Regeneration als auch bei chronischen Lebererkrankungen. Deshalb wurden umfangreiche Versuche aufgesetzt, die detailliert Mechanismen der Rolle der Endozytose im TGF- β Signalweg aufschlüsseln, darunter Smad Phosphorylierung, nicht-Smad Signalwege und Zielgenexpressionsanalysen. Die Integration von kanonischer und nicht-kanonischer Signaltransduktion determiniert somit die Zellantwort auf TGF- β . Die präsentierten Ergebnisse indizieren, dass die endozytotische Regulation der TGF- β Signalkaskade weit komplexer ist als bislang angenommen. R-Smad Phosphorylierung findet an der Zellmembran statt, ohne dass clathrin-coated pit Formierung notwendig ist, jedoch der Adapterproteinkomplex AP-2 assemblieren muss. Des Weiteren führt die Blockade der Endozytose zur Verstärkung des kanonischen Smad Signalwegs, aber transkriptionelle Effekte werden zielgenabhängig reguliert. In diesem Kontext beweisen die Daten, dass die TGF- β abhängige AKT Phosphorylierung und Connective Tissue Growth Factor (CTGF) Expression von intakter Dynamin-medierter Endozytose und dem Vorhandensein von Caveolin-1 abhängen. In Gegensatz zu den TGF- β Zielgenen ID1 und Smad7 wird die CTGF Transkription durch Smad und nicht-Smad Signalwegen reguliert. Hier besitzt der Caveolae/Caveolin-1 Endozytoseweg maßgeblichen Einfluss. Das Fehlen von Caveolin-1 verhindert maximale CTGF Expression und das Wiedereinbringen von Caveolin-1 in Cav-1 defizienten Hepatozyten erhöht die CTGF Induktion in diesen Zellen. Zusammenfassend lässt sich folgern, dass TGF- β Signalwege in zwei distinkten Domänen initiiert werden, den kanonischen Signalweg von der Plasmamembran und den nicht-Smad Pfad aus internalisierten Caveolae. Dies hat zur Folge, dass die Zellantwort auf TGF- β durch die Endozytose determiniert und durch die Balance zwischen den zwei Initiationsplattformen kontrolliert wird.