

Alexander Younsi

Dr. med.

Zur Bedeutung des Proteins Eps8 am lysosomalen Kompartiment für die Progression des Pankreaskarzinoms

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: PD Dr. med. Thilo Welsch

Eps8 wurde zuletzt immer häufiger mit der Progression verschiedener solider Malignome in Verbindung gebracht, aber weder der dafür verantwortliche Mechanismus noch die Mechanismen der Regulation von Eps8 in Krebszellen konnten aufgedeckt werden. Eps8 ist ein Adaptermolekül und kontrolliert die Aktindynamik direkt durch Lösen der "barbed ends" und Bündelung der Aktinfasern sowie indirekt durch die Regulierung der Rac-Aktivierung im trimeren Komplex Eps8-Abi1-Sos1.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte zum ersten Mal eine neue Assoziation von Eps8 mit dem späten endosomalen/lysosomalen Kompartiment nachgewiesen werden. In hochmalignen Pankreaskarzinomzelllinien wie Capan-1 oder AsPC-1 Zellen lokalisierte Eps8 an vesikulären Strukturen, welche als Lysosomen identifiziert wurden. Es zeigte sich dabei außerdem, dass diese Lysosomen Eps8 dynamisch an ihre Membran rekrutierten und größtenteils stationär waren.

Durch Inhibierungsversuche konnte gezeigt werden, dass die lysosomale Bindung von Eps8 unabhängig von der Aktinpolymerisation und der lysosomalen Funktionalität statt fand. Die Lokalisation von Eps8 an Lysosomen in verschiedenen Pankreaskarzinomzelllinien korrelierte außerdem positiv mit der Expression von Eps8. Durch Struktur-Funktions-Analysen mit Eps8-GFP-Fragmenten konnte der für die lysosomale Bindung verantwortliche Proteinabschnitt (AS 184-535) identifiziert werden. Dieser Proteinbereich beinhaltete zwei KFERQ-ähnliche Motive, welche für den

Abbau über „Chaperone-mediated autophagy“ (CMA) nötig sind. Folgerichtig kolokalisierten und co-immunopräzipitierten zwei Schlüsselproteine der CMA, Lamp2a und Hsc70/Hsp70, mit Eps8. Zusätzlich lieferte Eps8 in lysosomalen Aufnahme- und Bindungsassays ähnliche Werte wie bekannte CMA-Substrate. In CMA-Kompetitionsassays konkurrierte Eps8 außerdem mit diesen bekannten CMA-Substraten.

Insgesamt weisen die Ergebnisse auf eine bisher unbekanntes Bindungsassoziation von Eps8 und dem lysosomalen System hin und identifizieren erstmals einen Degradationsmechanismus von Eps8. Der zentrale Aktin-Regulator Eps8 wird in humanen Pankreaskarzinomzellen über CMA zu Lysosomen transportiert und degradiert. Dadurch öffnet sich ein neues Feld von Möglichkeiten, wie Eps8 über die Beeinträchtigung von lysosomalen Degradations- und Autophagieprozessen die Progression und die Metastasierung von Karzinomen fördern kann. Weitere Studien müssen nun untersuchen, ob Eps8 über eine Lysosomenstabilisierung oder beispielsweise eine lysosomale Hemmung der EGFR-Degradation wirkt.