

Michael Thomas Bovet  
Dr. med.

## **Expression und Funktion der „*FUSE Binding Proteins*“ sowie des „*FBP Interacting Repressor*“ in Zellen des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms**

Promotionsfach: Pathologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Peter Schirmacher

Lungenkrebs ist weltweit die häufigste Krebserkrankung und für die meisten Krebs-assoziierten Todesfälle verantwortlich. 85% aller Lungenkarzinome werden den nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLCs) zugeordnet. Die 5-Jahresüberlebensrate nach Erkrankung liegt lediglich bei ca. 15% - oftmals stehen den Patienten bei Erstdiagnose aufgrund des fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums ausschließlich palliative Therapieoptionen zur Verfügung. Das Fehlen effektiver therapeutischer Strategien verdeutlicht die Notwendigkeit der Identifizierung neuer Zielstrukturen, wie sie z.B. aberrant regulierte Transkriptionsfaktoren darstellen. Ziel dieser Arbeit war daher die systematische Analyse der Expression und Funktion der FUSE Binding Proteins-Familie (FBP1, FBP2 sowie FBP3) und des FBP Interacting Repressor (FIR) in primären humanen NSCLC-Geweben sowie entsprechenden Modelzelllinien (A549-, CaLu1- und CaLu6-Zellen).

In humanen NSCLCs konnte sowohl auf Transkript- als auch auf Protein-Ebene eine erhöhte Expression aller drei FBP-Isoformen im Vergleich zum korrespondierenden gesunden Lungengewebe nachgewiesen werden. Funktionelle in-vitro-Analysen identifizierten FBP1 als Protein, das sowohl die Tumorzellproliferation förderte als auch anti-apoptotische Effekte vermittelte und somit einen essentiellen Überlebensfaktor darstellte. FBP2 war in allen getesteten Zelllinien überwiegend für Migrations- und Invasions-assoziierte Prozesse verantwortlich. Obwohl auch FBP3 in primären NSCLCs überexprimiert vorlag, konnte dieser Isoform keine pro-tumorigene Funktion zugeordnet werden. In einer der untersuchten Zelllinien (A549-Zellen) beeinflusste die Einzelinhibierung von FBP1 nur geringfügig das Zellüberleben. Hier konnte jedoch ein Feedback-Mechanismus zwischen FBP1 und FBP2 nachgewiesen werden, der zu einem kompensatorischen Anstieg von FBP1 nach FBP2-Inhibierung führte. Dies verdeutlicht, dass in manchen Tumorzellen die regulatorische Interaktion der FBP-Isoformen für die Tumurvitalität mitverantwortlich war.

Des Weiteren konnte in Zellkulturexperimenten gezeigt werden, dass FIR im NSCLC nicht - wie in der Literatur zuvor beschrieben - als Antagonist zu FBPs wirkte, sondern vielmehr einen Induktor der FBP1-Expression darstellte. Diese

These wurde durch die funktionellen Analysen gestützt, so dass FIR ebenfalls als Überlebensfaktor von Tumorzellen betrachtet werden muss. In einer Zelllinie (CaLu1-Zellen) war FIR allerdings nicht mit Zellvitalität assoziiert, jedoch erzielten wir hier in Migrations- und Invasions-Assays vergleichbare Effekte wie nach FBP2-Inhibierungen. Somit beeinflusste FIR den zellulären Entscheidungsfindungsprozess zwischen Proliferation und Migration in Abhängigkeit von bisher unbekanntem Parametern.

Abschließend wurde systematisch die Expression potentieller Zielgenen von FBP2 und FIR untersucht, die deren zelluläre Effekte auf die Zellmotilität vermitteln. Dabei konnte die Assoziation dieser Proteine mit Rho-GTPasen demonstriert werden: In ausgewählten NSCLC- und HCC-Zelllinien regulierten beide Proteine die Expression von RhoA sowie Effektor-Proteinen dieses Signalwegs. Da Rho-GTPasen großen Einfluss auf das Remodelling des Aktinzytoskeletts haben, könnten diese Interaktionen eine mögliche Erklärung für die Verbindung von FBP2 und FIR mit Migration und Invasion liefern.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass alle FBP-Familienmitglieder sowie FIR in Zellen des NSCLC überexprimiert vorliegen und an Prozessen beteiligt sind, die sowohl Tumorwachstum als auch Metastasierung fördern. Somit könnte die pharmakologische Inhibierung dieser Proteine in Zukunft eine vielversprechende Strategie bei der Behandlung humaner solider Tumoren darstellen.