

Agnes Patricia Pelc

Dr. med.

Charakterisierung von Zielgenexpressionsprofilen der p53-Familie und ihrer prognostischen Relevanz beim hepatozellulären Karzinom (HCC)

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktormutter: Prof. Dr. med. M. Müller-Schilling

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) gehört zu den häufigsten Malignomen weltweit. Seine Diagnose und Therapierbarkeit werden durch eine enorme molekulare Heterogenität, Chemotherapieresistenz sowie hohe Rezidivrate erschwert, was wiederum mit einer Prognoseverschlechterung einhergeht. Detaillierte Klassifikationen des Malignoms wie auch die Definition geeigneter Biomarker können zu einem umfassenden Verständnis der molekularen Hepatokarzinogenese sowie einer präziseren Diagnose und Vorhersage des individuellen klinischen Ausgangs von HCC-Patienten beitragen und bilden deshalb eine wichtige Grundlage für die Entwicklung zukünftiger, personalisierter Therapiestrategien.

Das intrazelluläre Verhältnis der transaktivierungsfähigen TA-Isoformen p53, TAp63 und TAp73 sowie der dominant-negativen Isoformen DNp63 und DNp73 der p53-Familie spielt eine essenzielle Rolle für die Apoptoseinduktion, Chemotherapieresistenz und Prognose beim HCC. Die funktionelle Überschneidung der p53-Familienmitglieder resultiert dabei aus ihrer strukturellen Homologie, die vor allem ihre DNA-Bindungsdomänensequenz betrifft. Hierüber vermögen p63 und p73 sowohl an definierte p53-DNA- wie auch davon abweichende Antwortelemente zu binden und folglich p53-unabhängige sowie -abhängige, apoptoserelevante Zielgene wie Todesrezeptoren und Bcl-2-Familienmitglieder zu aktivieren. Auf diese Weise fördern die TA-Isoformen der p53-Familie kooperativ die Apoptoseinduktion und wirken somit tumorsuppressiv, während die DN-Isoformen direkt oder indirekt die TA-isoform-vermittelte Aktivität inhibieren und hierdurch antiapoptotisch/onkogen agieren.

Vor diesem Hintergrund haben wir in der vorliegenden Arbeit erstmals ausführlich genomweite, zeitabhängige Zielgenexpressionsprofile von p53, p63 und p73 sowie

der Kombination aus allen drei p53-Familienmitgliedern mitsamt den ihnen zugrunde liegenden molekularen Interaktionsnetzwerken und deren biologischen Implikation beim HCC charakterisiert. Darüber hinaus identifizierten wir potenzielle Zielgene der p53-Familie in Hepatokarzinomzellen, für deren Expressionsregulation das simultane Vorhandensein von p53, p63 und p73 von besonderer Bedeutung zu sein scheint. Demnach stellen wir umfassende, HCC-relevante Microarray-Datensätze zur Verfügung, die einen vertieften Einblick in den funktionellen Einflussbereich der p53-Familie gewähren und folglich zu einem weitreichenderem Verständnis p53-familienabhängiger Interaktionen in Hepatokarzinomzellen beitragen können.

Zur Überprüfung der klinischen Relevanz unserer *in vitro* generierten p53-familienabhängigen Zielgenexpressionsprofile verglichen wir diese mit einem humanen *in vivo* Genexpressionsdatensatz basierend auf 139 HCC-Patienten. Mittels eines komparativen und integrativen Ansatzes konnten wir hierbei erstmalig die Fähigkeit sowohl der einzelnen p53-, p63- und p73-abhängigen Gensignaturen wie auch der von uns definierten, gemeinsamen 78- bzw. 28-Zielgensignatur der p53-Familie zur Stratifikation von HCC-Patienten gemäß ihres klinischen Ausgangs nachweisen, wobei die prognostische Relevanz der Letzteren zudem anhand einer zweiten, unabhängigen 242-HCC-Patientenkohorte bestätigt werden konnte. Unsere Ergebnisse zeigen demnach, dass das gesamte Spektrum p53-familienabhängiger Zielgene von prognostischer Relevanz beim HCC ist und legen nahe, dass dessen Therapieansprechen und Prognose nicht durch p53 allein, sondern vielmehr durch den funktionellen Status des Beziehungsnetzwerkes der p53-Familie und den ihm zugrunde liegenden Zielgeninteraktionen determiniert wird. Die sich anschließende, detaillierte funktionelle Analyse der 78 bzw. 28 gemeinsamen p53-, p63- und p73-Signaturzielgene zeigte ihre Implikation in tumorbiologisch relevante zelluläre Prozesse und resultierte ferner in der Identifikation neuer p53-familienabhängiger Zielgene, die folglich potenzielle diagnostische und/oder prognostische Marker bzw. vielversprechende molekulare Strukturen für die Entwicklung zukünftiger zielgerichteter Therapieansätze beim HCC darstellen.