

Simone Marquard
Dr. med.

Induktion eines sekretorischen Phänotyps durch das Onkogen YAP in der Leberkarzinogenese

Fach/Einrichtung: Pathologie
Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Kai Breuhahn

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen mit einer, trotz neuer systemischer Therapien, sehr schlechten Prognose und steigender Inzidenz in westlichen Ländern. Grund dafür sind, neben einer bei Diagnosestellung häufig weit fortgeschrittenen Erkrankung, eingeschränkte Therapieerfolge aufgrund tumoraler Heterogenität und begleitender Leberfunktionseinschränkungen. Bei mehr als der Hälfte aller HCC-Patienten kann eine erhöhte Aktivität des transkriptionellen Koaktivators *yes associated protein* (YAP) nachgewiesen werden. Als Effektor des Hippo-Signalwegs besitzt YAP eine zentrale Funktion in der Organgrößenkontrolle, aber auch bei der Entstehung verschiedener Tumorentitäten. Inwiefern der Hippo-Signalweg dabei das Tumormikromilieu beeinflusst, ist bisher nur unzureichend untersucht.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass YAP die Ausbildung eines sekretorischen Phänotyps in *in vivo* und *in vitro* HCC-Modellen reguliert. Die Überexpression des dabei identifizierten Faktors Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 (PAI-1) ging bei HCC-Patienten mit einem signifikant schlechteren Gesamtüberleben sowie frühzeitigem Rezidiv einher. Weiterhin wurde in diesem Patientenkollektiv eine Korrelation von PAI-1 mit bekannten YAP-Zielgenen nachgewiesen.

In Leberkrebszelllinien konnte dargestellt werden, dass die Expression und Sekretion von PAI-1 auf transkriptioneller Ebene durch Bindung des YAP/TEAD4 (*TEA domain transcription factor 4*)-Komplexes an dessen Promotorregion reguliert wird.

Funktionelle Assays und Transkriptomdaten nach Inhibierung von PAI-1 konnten dessen Einfluss auf die Vitalität und Proliferation von Leberkrebszellen belegen sowie erste Hinweise auf dessen Regulation zellulärer Seneszenz geben. β -Glactosidase Färbungen von Lebergewebe YAP-überexprimierender Mäuse wiesen außerdem auf einen Zusammenhang mit Onkogen-induzierter Seneszenz hin.

Zusammenfassend konnte durch die Ergebnisse dieser Arbeit erstmals die transkriptionelle Regulation von PAI-1 als Zielprotein von YAP nachgewiesen werden. Das durch YAP induzierte hepatozelluläre Sekretom bietet außerdem die Möglichkeit zur Identifizierung diagnostischer und prognostischer Biomarker sowie Therapieansatzpunkte im Zusammenhang zellulärer Kommunikation des Tumormikromilieus.