

Hanna Hieronymus

Dr. med. dent.

## **Der Einfluss des Hippo-Signalwegs auf humane Leberkrebstammzellen**

Fach/Einrichtung: Pathologie

Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Kai Breuhahn

Trotz der weltweiten und intensiven Forschung über Krebs ist es bis heute nicht gelungen, eine medikamentöse oder zielgerichtete Therapie zur Heilung des HCC (*hepatocellular carcinoma*; hepatozelluläres Karzinom) zu etablieren. Das HCC gehört in einigen Regionen der Welt zu den häufigsten malignen Tumoren und charakterisiert sich durch eine besonders schlechte Prognose für den Patienten. Die Therapieoptionen sind bis heute sehr eingeschränkt und richten sich nach dem Stadium der Erkrankung; eine vollständige Remission ist oft nur bei früh erkannten Neoplasien und Läsionen der Leber möglich. Um auch bei weiter fortgeschrittenen Tumoren eine suffiziente Therapie zu etablieren, werden in der biomedizinischen Forschung Moleküle oder Gene untersucht, welche als neue therapeutische Zielstrukturen dienen können.

Der Hippo-Signalweg ist ein sog. Tumor-Suppressor Signalweg, welcher die Aktivität des transkriptionellen Koaktivators und Onkogens YAP (*yes-associated protein*) negativ reguliert. Er ist maßgeblich an der Organgrößenkontrolle in der Embryogenese und bei Regenerationsprozessen beteiligt. Im HCC ist in ca. 30-50% aller Fälle eine nukleäre Anreicherung von YAP nachweisbar. Für verschiedene Tumorentitäten konnte gezeigt werden, dass eine Überexpression von YAP in der Expansion einer Zellsubpopulation, die Stammzeleigenschaften aufweist. Es existieren nur wenige vergleichbare Untersuchungen für YAP-induzierte Lebertumorigenese. CSCs (*cancer stem cells*; Krebsstammzellen) werden als eine Ursache für erhöhte Chemoresistenz von Tumoren und eine hohe Rezidivrate diskutiert. Zur Identifikation werden „Stammzellmarker“ herangezogen, mit deren Hilfe diese Zellpopulationen identifiziert werden kann. Ein gut untersuchter Stammzellmarker ist CD133. Ziel dieser Arbeit war es, den möglichen Zusammenhang zwischen YAP und der Expression des Markers CD133 zu untersuchen.

In einem ersten Schritt wurden verschiedene humane HCC Zelllinien hinsichtlich der Expression unterschiedlicher beschriebene Stammzellmarker untersucht (CD133, Ep-Cam

und CD44). Die Ergebnisse molekularer Experimente zeigen, dass eine gezielte genetische Inhibierung von YAP-Genes *in vitro* mittels RNAinterference (RNAi) die Expression des Stammzellmarkers CD133 in humanen und murinen Leberkrebstammzellen auf Transkript- und Proteinebene deutlich verringert. Darüber hinaus konnte in einem transgenen Maustumormodel zur induzierbaren und Hepatozyten-spezifischen Expression einer konstitutiv aktiven YAP Isoform (YAP<sup>S127A</sup>) mittels Immunfluoreszenzfärbung und Western-Immunoblotting gezeigt werden, dass die YAP Aktivierung auch mit einer erhöhten CD133 Expression einherging.

Somit belegen die Ergebnisse der Arbeit einen positiven und YAP-abhängigen Mechanismus zur Regulation des Markers CD133 in Leberkrebszellen. Die Stammzeleigenschaften von Tumorzellen können somit als Korrelat für die Aktivität von YAP im HCC herangezogen werden. Patienten mit hoher YAP/CD133 Expression könnten somit besonders von gegen YAP-gerichtete Therapien profitieren.