

Kaijing Liu
Dr. med.

The common and distinct function of Hippo pathway effectors Yes-associated protein (YAP) and WW domain transcription regulator 1 (TAZ) in liver development, regeneration and fibrosis

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

Das Hippo Signalweg spielt eine wichtige Rolle bei der Größenkontrolle, Entwicklung und Regeneration von Organen wie z.B. der Leber. Dieser Signalweg übt seine biologischen Funktionen über zwei Effektoren aus: dem YES-associated protein (YAP) und WW domain containing transcription regulator 1 (WWTR1, Synonym: TAZ). Bei Inaktivierung der Hippo Signalkaskade transloziert nicht-phosphoryliertes YAP und TAZ in den Zellkern und interagieren mit Transkriptionsfaktoren der TEA-Domänen-Transkriptionsfaktoren (TEAD) Familie zur Induktion der Expression nachgeschalteter Zielgene. Trotz struktureller Unterschiede wird häufig davon ausgegangen, dass YAP und TAZ redundante Funktionen ausweisen. Ziel dieser Studie war es, sowohl gemeinsame als auch exklusive Funktionen von YAP und TAZ in der Leber von Mäusen mit Leberzell-spezifischer Deletion von YAP und/oder TAZ zu untersuchen.

Mit Hilfe des Cre-LoxP-Rekombinationssystemen (Cre unter der Kontrolle von Albumin) wurden leberspezifische YAP-Knockout- (*Yap*^{KO}), TAZ- (*Taz*^{KO}) und YAP/TAZ (DKO) Mäuse erzeugt. YAP-Defizienz führte zu erhöhten Leberschädigungsmarkern (AST, ALT, Bilirubin), Nekrosen im Leberparenchym begleitet von einer Entzündungsreaktion, Fibrose und Defekten in der Gallenentwicklung. Darüber hinaus führte das Fehlen von YAP in Hepatozyten und Cholangiozyten zu einer aktivierten YAP-Expression in nicht-parenchymatösen Zellen (NPCs), was auf Zell-Zell-Kommunikation oder parakrine Kommunikationsnetzwerke hindeutete. Die TAZ-Inaktivierung verursachte keinen vergleichbaren Phänotyp. In Lebern aus DKO Tieren wurden die Charakteristika wie

nach YAP-Mangel ebenfalls beobachtet. Jedoch zeigte sich, dass im Vergleich zu *Yap*^{KO}-Lebern der Phänotyp deutlich moderater ausgeprägt war. Dies deutet darauf hin, dass unter diesen experimentellen Bedingungen keine synergistischen Effekte von YAP und TAZ zu beobachten sind. Als Modelle für die Leberschädigung wurde die Tetrachlorkohlenstoff (CCl₄)-induzierte Leberfibrose und die 70%ige partielle Hepatektomie (PHx) etabliert. Im CCl₄ Model verstärkte die Inaktivierung von YAP die zu beobachtende Fibrose, während ein Mangel an TAZ die Ablagerung von extrazellulärer Matrix (ECM) deutlich reduzierte. Dies deutete auf gegenteilige Effekte der Hippo-abhängigen Regulation der Leberfibrose hin. Im PHx Model war eine signifikante Verzögerung der regenerativen Eigenschaften im Vergleich zu wildtyp, *Yap*^{KO} und *Taz*^{KO} zu beobachteten. Diese Beobachtungen deuteten darauf hin, dass YAP und TAZ einen synergistischen Effekt auf die Leberregeneration ausüben können.

Zusammengenommen zeigten diese Ergebnisse, dass YAP und TAZ sowohl kooperative als auch unterschiedliche Funktionen in der Leberfibrose und Leberregeneration ausüben können. Darüber hinaus kann die Inaktivierung von YAP in Hepatozyten und Cholangiozyten zur Induktion der YAP-Expression in anderen Zelltypen der Leber führen. Ob es sich hierbei um kompensatorische Regulationsmechanismen handelt, welche im Sinne einer Reaktion auf den Verlust der YAP-Aktivität in Hepatozyten vorliegt, sollen zukünftige Untersuchungen klären.