

Xiaoya Li

Dr. med.

miR-183-5p|+2 suppresses cell cycle by targeting E2F1 in Triple Negative Breast Cancer

Fach/Einrichtung: NCT (Nationales Centrum für Tumorerkrankungen)

Doktorvater: Prof. Dr. med. Andreas Schneeweiss

Triple-negativer Brustkrebs (TNBC) ist wegen des Fehlens gezielter Therapiemöglichkeiten der Subtyp von Brustkrebs mit der schlechtesten Prognose. MicroRNAs spielen als essentielle Regulatoren von Genexpression eine wichtige Rolle in der Tumorigenese. Einige Studien haben bereits gezeigt, dass miR-183-5p in verschiedenen Tumorentitäten dereguliert ist. Die Rolle, die pre-miR-183 in der Regulation von Krebs spielt, bleibt jedoch bislang weitgehend unklar. Die Einführung von Hochdurchsatz-RNA-Sequenzierung hat die Detektion und Quantifizierung von IsomiRs ermöglicht, welche die Komplexität des miRNomes noch zusätzlich erhöhen. Insbesondere 5'IsomiRs, die eine verschobene Seedsequenz aufweisen und somit ein von der kanonischen miRNA abweichendes Targetspektrum, was wiederum für ihre Funktion entscheidend sein kann. Aus diesen Gründen zielt die vorliegende Studie darauf ab, die Rolle von miR-183-5p und den zugehörigen 5'IsomiRs in TNBC zu untersuchen.

Daten von der TCGA Brustkrebskohorte deutete darauf hin, dass drei Varianten von miR-183-5p auf hohem Level exprimiert sind, nämlich miR-183-5p|0, miR-183-5p|+1 and miR-183-5p|+2. Die vorgelegte Studie hat nahegelegt, dass miR-183-5p eine tumorsuppressive Rolle in TNBC einnimmt. Außerdem wurden krebsrelevante zelluläre Phänotypen durch die drei IsomiRs auf unterschiedliche Weise beeinflusst. Es wurde ein starker Effekt auf Proliferation und Zellzyklus aufgrund von Überexpression von miR-183-5p|+2 im Vergleich zu den beiden anderen IsomiRs beobachtet. Um den zugrundeliegenden molekularen Mechanismus zu verstehen, haben wir *E2F1* als spezifisches direktes Target von miR-183-5p|+2 validiert. Zusätzlich konnte ich zeigen, dass Knockdown von *E2F1* den Phänotyp der Überexpression von miR-183-5p|+2 in Bezug auf Zellzyklus und Proliferation teilweise rekapitulieren konnte.

Zusammenfassend habe ich demonstriert, dass miR-183-5p|+2 direkt mit der 3'UTR von *E2F1* interagiert und durch die dadurch hervorgerufene Unterdrückung der Expression von E2F1 zu einer Verminderung von Proliferation und Zellzyklus führt. Diese Studie unterstreicht, dass 5'IsomiRs verschiedene Funktionen im Vergleich zu den kanonischen Isoformen ausüben können und dadurch eine biologische Relevanz in Krebs haben.