

Dongyun Yang

Dr. med.

## **Expression and Function of FAM57A (Family with Sequence Similarity 57 Member A) in Human Papillomavirus-Positive Cervical Cancer Cells**

Fach/Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Doktorvater: Prof. Dr. med. Felix Hoppe-Seyler

Onkogene Typen humaner Papillomviren (HPVs) sind wichtige Karzinogene und verursachen das Zervixkarzinom und andere Krebsformen. Obwohl HPV-Infektionen für die Zervixkarzinogenese essentiell sind, sind sie nicht ausreichend. Es ist daher wichtig, Einblicke in die zellulären Mechanismen zu gewinnen, die zur Ausprägung des malignen Phänotyp HPV-positiver Tumorzellen beitragen. Dies könnte nicht nur unser Verständnis der Karzinogenese verbessern, sondern auch neue therapeutische Optionen eröffnen. In der vorliegenden Dissertation wird die Regulation und Funktion des FAM57A-Proteins in Zervixkarzinomzellen untersucht. Vorarbeiten zeigten in Proteomstudien, dass die FAM57A Expressionsspiegel in hypoxischen Zervixkarzinomzellen stark erhöht werden und invers mit der Reduktion der HPV E6/E7-Onkoproteinspiegel korrelieren.

Meine Untersuchungen zeigen, dass die FAM57A-Expression stark von der Zelldichte abhängt: bei niedriger Zelldichte wird FAM57A exprimiert, bei hoher Zelldichte ist das Protein nicht mehr nachweisbar. Diese Regulation erfolgt in erster Linie auf der post-transkriptionellen Ebene. Auch die starke FAM57A Induktion in hypoxischen Zellen ist primär das Resultat der anti-proliferativen Wirkung von Hypoxie und nur zu einem geringen Anteil durch eine HIF-1 $\alpha$ -abhängige Stimulierung der FAM57A Genexpression verursacht. In Übereinstimmung mit der Zelldichte-abhängigen Regulation der FAM57A Expression führen auch andere anti-proliferative Einflüsse, wie z. B. eine Hemmung der HPV E6/E7-Expression, in Zervixkarzinomzellen zu einem Anstieg der FAM57A-Spiegel.

Funktionsstudien mittels RNA-Interferenz ergeben, dass eine FAM57A-Hemmung die Proliferation von Zervixkarzinomzellen in Lebendzellmikroskopie-Analysen und in Kolonienbildungs-Assays inhibiert. Dies zeigt, dass FAM57A in Zervixkarzinomzellen pro-proliferativ wirkt. Zudem offenbaren Wundheilung Analysen, dass eine FAM57A-Repression die Zellmigration hemmt. „Mammalian Two Hybrid“-Assays zeigen, dass FAM57A intrazellulär mit seinem putativen Bindungspartner SLC3A2 interagieren kann. Diese Wechselwirkung beeinflusst aber weder die Expressionsspiegel der beiden Bindungspartner, noch scheint sie der pro-proliferativen Wirkung von FAM57A zugrunde zu liegen. Bemerkenswerterweise ist aber eine FAM57A-Hemmung mit einer Herunterregulierung von Faktoren des YAP/TAZ-Signalwegs verbunden. Dies impliziert, dass dieser Signalweg, der an der Kontrolle der Zellproliferation und -migration beteiligt ist, direkt oder indirekt durch FAM57A stimuliert werden kann.

Zusammenfassend zeigen diese Resultate, dass FAM57A in Zervixkarzinomzellen ein stark Zelldichte abhängiges Expressionsmuster aufweist, was die erhöhten FAM57A-Spiegel in hypoxischen Zellen erklärt. Mechanistisch könnte FAM57A den YAP/TAZ-Signalweg stimulieren, was in zukünftigen Studien weiter erhärtet werden sollte. FAM57A stellt einen neu identifizierten Faktor mit einer signifikanten Wirkung auf den Phänotyp von Zervixkarzinomzellen dar, der ihre Proliferation und Migration fördert und möglicherweise als ein neues therapeutisches Angriffsziel dienen könnte.