

Yingyue Tang

Dr. med.

Alpha-catenin interacts with YAP/FoxM1/TEAD-induced CEP55 and fosters liver cancer cell migration

Fach/Einrichtung: Tumorbiologie/Pathologie

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

Adherens Junctions (AJs), Desmosomen, Tight Junctions sowie Gap Junctions sind für verschiedene Arten von Zell-Zell-Kontakten essentiell und erlauben so die Bildung von z.B. Zellpolarität, räumlicher Organisation von Zellen im Gewebe, den Aufbau physikalischer Barrieren und auch Zellkommunikation. AJs beeinflussen zahlreiche zelluläre Prozesse wie Proliferation, Differenzierung und Migration unter physiologischen als auch pathologischen Bedingungen. Erste Daten belegen, dass die Dysregulation von AJ Bestandteilen häufig mit der Entstehung von Krebserkrankungen beim Menschen assoziiert ist. Es ist jedoch wenig bekannt, wie einzelne AJ Proteine zur Tumorentstehung und Progression beitragen. Tatsächlich sind für einige AJ-Proteine wie z.B. α -Catenin widersprüchliche Daten zur Relevanz in Krebserkrankungen publiziert. Es war deshalb das Ziel dieser Arbeit, die Rolle von α -Catenin in der humanen (Hepato-) Karzinogenese zu untersuchen.

Die systematische Analyse von TCGA-Expressionsdaten zu 23 humanen Tumorarten zeigte, dass α -Catenin bei einem Teil der malignen Erkrankungen (z.B. dem Dickdarm-Adenokarzinom) signifikant niedriger exprimiert vorlag als in den korrespondierenden nicht-malignen Geweben. Im Gegensatz dazu korrelierten erhöhte α -Catenin Mengen bei anderen Tumorentitäten mit einer schlechten klinischen Prognose (z.B. dem hepatozellulären Karzinom; HCC). In Leberkrebszellen war α -Catenin sowohl an der Membran als auch im Zytoplasma nachweisbar und die Inhibierung von α -Catenin verringerte Proliferation und Migration von Tumorzellen signifikant. *In vivo* Experimente belegten, dass α -Catenin lediglich ein geringes

Tumor-initiierendes Potenzial auswiesen. Um funktionell relevante Bindungspartner von α -Catenin zu identifizieren, wurden Markierungsexperimente mit Biotin-Ligase-gekoppeltem α -Catenin und anschließender Massenspektrometrie durchgeführt. Dies führte zur Identifizierung des des Proteins cytokinesis regulator centrosomal protein 55 (CEP55) als neuem α -Catenin Interaktionspartner im Zytoplasma von Leberkrebszellen. Die Bindung von α -Catenin führte zur Stabilisierung des CEP55 Proteins. Interessanterweise wurde CEP55 im humanen HCC-Gewebe erhöht exprimiert. Die CEP55 Überexpression wurde auf Transkriptionsebene durch einen Komplex kontrolliert, der TEA-Domänen-Transkriptionsfaktoren (TEADs), Forkhead Box M1 (FoxM1) und yes-assoziiertes Protein (YAP) beinhaltet. CEP55 kontrolliert die HCC-Zellmotilität durch die Aktivierung des AKT-Signalwegs und die Induktion der Expression von epithelial-mesenchymal transition (EMT)-relevanten Genen wie Snail und ZEB1.

Zusammengenommen veranschaulichen meine Ergebnisse, dass eine Überexpression von α -Catenin in HCC Zellen die Tumorprogression einschließlich Proliferation und Migration fördert. Die Anreicherung von CEP55 mit pro-migratorischen Eigenschaft in HCC-Zellen wird durch zwei Mechanismen vermittelt: Transkriptionsregulation über den YAP/FoxM1/TEAD -Komplex sowie die zytosolische Stabilisierung durch Bindung an α -Catenin.