

Fan Pan

Dr. med

The impact of FOXM1 on fitness recovery and aneuploidy tolerance of chromosomally unstable cells

Fach/Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Doktormutter: Prof. Dr. Rocio Sotillo

Chromosomeninstabilität (CIN) ist ein Zustand, der mit Tumorprogression und Aneuploidie einhergeht. MAD2 ist für die Funktion des mitotischen Kontrollpunkts verantwortlich und wird in Tumoren mit CIN stark exprimiert. Bei normaler Mitose führt eine Überexpression von MAD2 zu einer Hyperaktivierung des mitotischen Kontrollpunkts und damit zu einem mitotischen Stillstand und schließlich zum Zelltod. Andererseits stabilisiert eine Überexpression von MAD2 die Kinetochor-Mikrotubuli-Bindung und untergräbt die Korrektur mitotischer Fehler. Zellen mit hohen MAD2-Konzentrationen können jedoch den mitotischen Ausgang erzwingen und weisen zunehmende CIN-Werte auf. Wie Zellen die schädliche Wirkung hoher MAD2-Konzentrationen überwinden, um sich mit CIN zu vermehren und zu Aneuploidie zu werden, ist nicht ausgiebig erforscht. Hier haben wir zunächst RNA-Sequenzierungsdaten und die Aneuploidie-Landschaft von mehr als 1000 menschlichen Zelllinien analysiert, um die mit unterschiedlichen MAD2-Konzentrationen und Aneuploidie verbundenen Schwachstellen der Zellen zu untersuchen. Wir stellten fest, dass eine hohe MAD2-Expression in aneuploiden Zelllinien die Empfindlichkeit der FOXM1-Hemmung über genetische Abhängigkeits-Screens und Medikamentenempfindlichkeitsanalysen erhöht, verglichen mit euploiden Zelllinien. Anschließend fanden wir heraus, dass die MAD2-Konzentration in euploiden Zelllinien im Vergleich zu aneuploiden Zelllinien nicht mit der Empfindlichkeit der FOXM1-Inhibition korreliert. Unter Nutzung der Vorteile von MAD2-induzierbaren Mausmodellen untersuchten wir anschließend die Rolle von Foxm1 bei der MAD2-induzierten CIN-Toleranz. Zeitrafferaufnahmen von embryonalen Mausfibroblasten (MEFs) mit MAD2-Induktion und FOXM1-Hemmung zeigten eine verlängerte Mitose und zunehmende mitotische Fehler, was darauf hindeutet, dass FOXM1 für den Schutz der Zellen vor übertriebener MAD2-induzierter CIN in den Zellen entscheidend ist. Des Weiteren, untersuchten wir die Wirkung der FOXM1-Hemmung auf die Fitness von MAD2- und Kras^{G12D}-getriebenen aneuploiden Brusttumorzellen der Maus. Brustdrüsenepithelzellen von Mäusen mit MAD2-Überexpression zu einem frühen Zeitpunkt wiesen höhere Foxm1-Konzentrationen auf und waren empfindlicher gegenüber einer Foxm1-Inhibition. Brusttumorzellen von Mäusen mit langfristiger MAD2-Überexpression wiesen signifikant höhere Mengen an FOXM1 auf, waren aber gleichzeitig instabil und aneuploid. Dennoch zeigten diese Zellen im Vergleich zu stabilen Zellen eine höhere Empfindlichkeit gegenüber einer Foxm1-Inhibition.

Somit ist Foxm1 für die Proliferation und das Überleben von murinen Brustzellen förderlich, wenn MAD2 überexprimiert wurde. Um die Funktion von FOXM1 in menschlichen Zelllinien während der CIN-Bildung zu veranschaulichen, haben wir die FOXM1-Expression in Brustzelllinien unter dem Druck von hohem MAD2 erhöht. FOXM1 kehrte die MAD2-induzierte verlängerte Mitose um und rettete mitotische Defekte, einschließlich mitotischer Fehler, Zelltod und proliferative Nachteile in diesen Zelllinien. Die Hemmung von FOXM1 förderte den MAD2-vermittelten mitotischen Stillstand und verschlimmerte CIN. Schließlich bestätigten wir, dass FOXM1 die Zellproliferation nach der mitotischen Unterbrechung durch

Unterbrechung der SAC-Signalisierung und als Folge davon die Bildung von CIN-Zellen ermöglichte. Die gezielte Bekämpfung von FOXM1 beeinträchtigte die CIN-Toleranz instabiler Zellen, indem es die Mitose dysregulierte und die CIN vergrößerte, wodurch Tumorzellen mit fehleranfälliger Mitose empfindlich wurden.

In meiner Dissertation habe ich gezeigt, dass FOXM1 die Ausbreitung von CIN moduliert, nachdem mitotischer Stress zu einer Reihe von mitotischen Fehlern geführt hat, und dass dies weitgehend auf den Einfluss von FOXM1 auf die Erhaltung der mitotischen Genauigkeit zurückzuführen ist. CIN ist ein weit verbreitetes Phänomen bei aneuploiden Krebsarten. Die gezielte Beeinflussung von FOXM1 beeinträchtigt die CIN-Toleranz und ist daher für die Entwicklung von Krebstherapien von Bedeutung.