

Marie Christine Wesener
Dr. med.

„CT10 regulator of kinase (CRK) and Crk-like (CRKL) in Yes-associated protein (YAP) signaling and liver carcinogenesis“

Fach/Einrichtung: Pathologie
Doktorvater: Prof. Dr. Kai Breuhahn

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist weltweit die dritthäufigste krebsbedingte Todesursache. Die Behandlung des HCCs stellt global eine besondere Herausforderung dar, was hauptsächlich in der meist späten Diagnosestellung, der Resistenz gegen konventionelle Chemotherapeutika und der erheblichen molekularen Heterogenität des HCCs begründet liegt.

Die Dysregulation des Hippo-Signalwegs und seiner beiden transkriptionellen Kofaktoren Yes-associated protein (YAP) und Transcriptional co-activator with PDZ-binding motif (TAZ) wurde als häufiger Pathomechanismus in der Hepatokarzinogenese identifiziert. Inwiefern es sich bei YAP und TAZ um Paraloge oder um Faktoren mit unterschiedlicher biologischer Funktion handelt, ist jedoch unzureichend verstanden. Es besteht jedoch Einigkeit darüber, dass ihre vielfältigen Funktionen sowie ihre Rolle in der Krebsentwicklung in großem Maße auf direkten Protein-Protein-Interaktionen beruhen. In dieser Arbeit wurden die Interaktome von YAP und TAZ in HCC-Zellen mittels der BioID-Methode untersucht, um eine vergleichende Analyse der Biologie von YAP und TAZ im HCC durchzuführen. Anhand der jeweiligen Interaktionspartner konnte eine signifikante Überschneidung der Funktionen von YAP und TAZ im HCC abgeleitet werden. Es wurden jedoch auch einige Interaktionspartner identifiziert, die ausschließlich YAP zugeordnet wurden. Insbesondere konnte die CT10 Regulator of Kinase (CRK)-Familie als YAP/TAZ-Interaktionspartner identifiziert werden, wobei CRK sowohl mit YAP als auch mit TAZ interagiert, während Crk-like (CRKL) als YAP-spezifischer Interaktionspartner charakterisiert wurde.

In früheren Studien wurden CRK und CRKL als Onkogene in verschiedenen Krebsarten beschrieben. Daher wurde ihr Einfluss auf die tumorigene Eigenschaft des HCC sowohl *in vitro* als auch *in vivo* analysiert. Es konnte gezeigt werden, dass nur CRKL onkogene Eigenschaften im HCC aufweist.

Wie durch die BioID-Ergebnisse nahegelegt, konnte gezeigt werden, dass CRKL die Tumorigenität im HCC fördert, indem es die YAP-abhängige Gentranskription signifikant verstärkt. Darüber hinaus wurde nachgewiesen, dass CRKL den c-JUN N-terminal kinase (JNK)-Signalweg aktiviert. Mechanistisch wurde daher angenommen, dass CRKL die YAP-abhängige Genexpression durch zwei Mechanismen erhöht: erstens durch direkte Aktivitätssteigerung *via* direkter Protein-Protein-Interaktion mit YAP und zweitens durch synergistische Aktivierung von Activating protein 1 (AP-1) über die JNK-Signalgebung. Es konnte gezeigt werden, dass AP-1 die Expression von YAP-Zielgenen im HCC fördert und zusätzlich die YAP-Transkription durch Bindung an den YAP-Promotor aufrechterhält, wodurch eine Rückkopplungsschleife entsteht.

Zusammenfassend konnte CRKL nicht nur als bedeutender Biomarker, sondern auch als potenzielles therapeutisches Ziel im HCC identifiziert werden. Gezielte Therapien, die darauf abzielen, die durch CRKL vermittelte YAP-Aktivierung zu unterbrechen, könnten in Zukunft die Behandlungsergebnisse bei HCC-Patienten verbessern.