

Jinyun Xu

Dr. med.

## **The functional relevance of N6-methyladenosine (m<sup>6</sup>A) readers for the progression of bladder cancer**

Fach/Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Doktorvater: Prof. Dr. Frank Lyko

Blasenkrebs stellt ein erhebliches klinisches Problem dar, vor allem aufgrund seines erhöhten Metastasierungsrisikos und der schlechten Prognose in fortgeschrittenen Stadien. Daher ist es von entscheidender Bedeutung, die Prozesse, die die Ausbreitung der Krebszellen im Inneren des Tumors erleichtern, zu verstehen. Trotz zunehmender Hinweise darauf, dass m<sup>6</sup>A-Regulatoren wichtige Modulatoren bei verschiedenen Krebsarten sind, ist die Funktion von m<sup>6</sup>A-Leseproteinen bei der Tumorentstehung und Metastasierung von Blasenkrebs noch nicht ausreichend erforscht.

Ziel dieser Arbeit war es, die Rolle von m<sup>6</sup>A-Leseproteinen während der Pathogenese von Blasenkrebs zu untersuchen. Das m<sup>6</sup>A-Leseprotein YTHDC1 war in muskelinvasiven Stadien deutlich weniger exprimiert als in nicht-muskelinvasiven Stadien. Außerdem war die Expression von YTHDC1 invers korreliert zu Markern des epithelialen-mesenchymalen Übergangs. Funktionale Experimente zeigten, dass der Verlust von YTHDC1 in gesunden Urothelzellen krebsassoziierte Phänotypen förderte, während seine Überexpression in vier Blasenkrebszelllinien durchweg tumorunterdrückende Funktionen zeigte. Die Inhibition von YTHDC1 in Urothelzellen reproduzierte den verstärkt motilen und invasiven Phänotyp, der auch bei der Deletion von YTHDC1 zu beobachten war. Diese Analysen unterstreichen die Rolle von YTHDC1 bei der Unterdrückung metastatischen Verhaltens. Eine kombinatorische, integrative Analyse aus Daten der RNA-Sequenzierung, Daten der RNA-Immunpräzipitationssequenzierung und m<sup>6</sup>A-Mapping-Daten identifizierte SMAD6 als ein kritisches m<sup>6</sup>A-modifiziertes Transkript, das von YTHDC1 reguliert wird und an UCB beteiligt ist. RNA-FISH- und Immunfluoreszenztests zeigten eine reduzierte Kolo-kalisierung von SMAD6-mRNA mit YTHDC1-Protein in Tumorproben im Vergleich zu paratumoralem Gewebe. Die Diskussion dieser Arbeit betonte die m<sup>6</sup>A-Lesefunktion von YTHDC1 bei der Beeinflussung des metastatischen Verhaltens von Blasenkrebs und schlug vor, YTHDC1-Zellkernkondensate bei der Regulierung der Transkriptstabilität und des epithelialen-mesenchymalen Übergangs bei Urothelkarzinomen zu untersuchen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Studie YTHDC1 als ein wichtiges m<sup>6</sup>A-Leseprotein identifiziert, welches am metastatischen Verhalten des Urothelkarzinoms der Blase beteiligt ist, wobei sich SMAD6 als ein wichtiger YTHDC1-regulierter Effektor herausstellte.