

# Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

## Institut für Biowissenschaften

**Fachgebiet:** *Molekularbiologie*

Betreuer: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Brigitte M. Pützer

Name: Nico Murr

E-mail: nico.murr@med.uni-rostock.de

## **TAp73 $\alpha$ -vermittelte Reaktivierung neuronaler Faktoren und die Rolle des Crosstalk zwischen Tumor- und Nervenzellen bei der Metastasierung**

### **Zusammenfassung**

Die vorliegende Arbeit identifiziert TAp73 $\alpha$  als eine potentielle molekulare Signatur metastasierender Melanome. TAp73 $\alpha$  fördert die Tumorprogression durch die (Re-)Aktivierung neuronaler und stammzellassoziierter Signalwege, insbesondere durch die Hochregulation der Gene BDNF und GABBR2. Diese unterstützen weiterhin die funktionelle Interaktion zwischen Tumorzellen und Nervenzellen. Hierbei wurde ein neuartiger Mechanismus aufgeklärt, bei dem TAp73 $\alpha$  die Repression neuronaler Gene gezielt aufhebt, indem es den HDAC2/REST-Komplex am Promotor dissoziiert. Die Ergebnisse zeigen, dass TAp73 $\alpha$  nicht nur zentrale genregulatorische Netzwerke moduliert, sondern auch onkogene Funktionen im Melanom ausüben kann. Die TAp73 $\alpha$ -vermittelte Störung der HDAC2/REST–GABBR2- und BDNF-Achsen stellt einen wesentlichen Treiber der Melanomprogression dar. Diese Erkenntnisse erweitern das Verständnis epigenetischer Kontrollmechanismen und eröffnen neue Perspektiven für die Entwicklung zielgerichteter Therapien bei Tumoren mit hoher TAp73 $\alpha$ -Expression.

This study identifies TAp73 $\alpha$  as a potential molecular signature of metastatic melanoma. TAp73 $\alpha$  promotes tumor progression through the (re-)activation of neuronal and stem cell-associated signaling pathways, particularly via the upregulation of the genes BDNF and GABBR2. These genes further support functional interactions between tumor cells and neurons. A novel mechanism was uncovered, in which TAp73 $\alpha$  specifically lifts the repression of neuronal genes by dissociating the HDAC2/REST repressor complex at promoter regions. The findings demonstrate that TAp73 $\alpha$  not only modulates essential gene regulatory networks but also exerts oncogenic functions in melanoma. The TAp73 $\alpha$ -mediated disruption of the HDAC2/REST–GABBR2 and BDNF axes emerges as a key driver of melanoma progression. These insights enhance our understanding of epigenetic regulatory mechanisms and offer new perspectives for the development of targeted therapies in tumors with high TAp73 $\alpha$  expression.