

M.Sc. Deborah Goody

(e-mail: goody.deborah@gmail.com)

Funktion von MTA1 und VEGFR-3 als transkriptionelle Koregulatoren der E2F1-vermittelten Metastasierung

Der Transkriptionsfaktor E2F1 ist ein Schlüsselprotein, das für hohe Tumoraggressivität und maligne Dissemination verantwortlich ist. Invasivität und Angiogenese stellen wichtige Prozesse der Metastasierung dar. Transkriptionelle Koregulatoren fördern die onkogene Funktion von Transkriptionsfaktoren, indem sie die Zielgen-Transkription beeinflussen. Die Rolle von E2F1-Koregulatoren bei der Metastasierung ist großenteils nicht bekannt. Im ersten Teil dieser Arbeit wurde MTA1 (metastasis-associated protein 1) als bislang unbekanntes direktes E2F1-Zielgen und -Interaktionspartner in metastasierenden Zellen identifiziert. Darüber hinaus wurde die Hyaluronsäuresynthase 2 (HAS2) als Target des E2F1:MTA1-Komplexes charakterisiert, dessen Expression bedeutend für die Zellinvasion und -migration ist. Die E2F1/MTA1/HAS2-Achse stellte sich somit als potenzielles Target einer neuen anti-metastatischen Therapie heraus, die durch die Verbindungen Silibinin und Argatroban inhibiert werden kann. Beide Substanzen führen zur verringerten E2F1:MTA1-Interaktion, HAS2-Expression und somit einer verminderten Zellinvasion und Metastasierung in vitro und in vivo. Im zweiten Teil dieser Arbeit wurden die neu identifizierten E2F1-Zielgene VEGFR-3 (vascular endothelial growth factor receptor 3) und dessen Ligand VEGF-C (vascular endothelial growth factor C) als wichtige Mediatoren der E2F1-induzierten Tumorangio-genese untersucht. Diese Faktoren bilden zusammen eine positive Rückkopplungsschleife, um PDGF-B (platelet-derived growth factor B) und die Bildung von Gefäßen zu induzieren. Diese Ergebnisse unterstreichen die große Bedeutung der E2F1-Koregulator-Komplexe für die wichtigen Prozesse der Tumormetastasierung und bestätigen das therapeutische Potenzial dieser Komplexen.

The transcription factor E2F1 is a key regulator of tumour aggressiveness and malignant dissemination. Invasion and angiogenesis are important processes during metastasis. Transcriptional coregulators promote the oncogenic function of transcription factors through regulation of target gene expression. The role of E2F1-coregulators during metastasis is not fully understood. In the first part of this work, we identified MTA1 (metastasis-associated protein 1) as a novel target gene and interaction partner of E2F1 in metastatic cells. Moreover, we characterized hyaluronan synthase 2 (HAS2), whose expression is critical for cell invasion and migration, as a target of the E2F1:MTA1-complex. Our results indicate the importance of the E2F1/MTA1/HAS2 axis as a potential target for metastasis therapy, which can be inhibited by the two compounds silibinin and argatroban. Both substances suppress E2F1:MTA1 interaction, HAS2 expression and block cell invasion and metastasis in vitro and in vivo. In the second part of this work, we described the roles of the newly identified E2F1 target genes VEGFR-3 (vascular endothelial growth factor receptor 3) and its ligand VEGF-C (vascular endothelial growth factor C) as key mediators of E2F1 mediated tumour angiogenesis. These factors create a positive feedback loop, which induces PDGF-B (platelet-derived growth factor B) expression and capillary formation. These results clearly confirm the relevance of E2F1 and its transcriptional coregulators in tumour metastasis and the

therapeutic potential of these complexes.