

Zusammenfassung

Zellpolarität ist entscheidend für Entwicklung und Homöostase von Geweben und wird durch konservierte Proteine der Scribble-, Crumbs-, und Par-Polaritätskomplexe reguliert. Der Par-Komplex besteht aus den Polaritätsproteinen Par3, Par6 und aPKC. Unser Labor konnte kürzlich eine kontextabhängige duale Funktion von Par3 in einem Hauttumormodell, basierend auf chemisch-induzierten Mutation des Onkogens Ras zeigen: In Mäusen mit epidermalemem Verlust von Par3 ist die Bildung von Papillomen stark reduziert, wohingegen eine andere Tumorart, sogenannte Keratoakanthome verstärkt auftreten. Interessanterweise wurden in den Tumorexperimenten auch melanozytäre Hyperplasien und verstärkte Melanombildung nach Verlust von epidermalemem Par3 beobachtet, was darauf hindeutet, dass Par3 an der Kommunikation zwischen Keratinozyten (KC) und Melanozyten (MC) beteiligt ist.

Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, wie der Verlust von Par3 die Kommunikation zwischen KC und MC beeinflusst und zu einer verstärkten Melanombildung führt. Hierfür wurden unter anderem *in vivo* Maus-Melanomstudien mit *in vitro*-Kokulturrexperimenten kombiniert. Tumorstudien mit einem genetischen Melanommausmodell zeigten verstärkte Melanombildung und Lungenmetastasierung in epidermalen Par3 KO-Mäusen, was den Rückschluss auf eine tumorunterdrückende Funktion von epidermalemem Par3 in Bezug auf Melanome zulässt. *In vitro*-Kokulturrexperimente demonstrierten, dass Verlust von Par3 in KC zur verstärkten Proliferation, Überleben und dedifferenzierter Morphologie von MC führt. Diese Phänotypen waren hauptsächlich auf Calcium-vermittelte direkte KC-MC-Kontakte zurückzuführen. Ebenso konnte herausgefunden werden, dass Verlust von Par3 zu einer verstärkten P-cadherin Stabilität auf der Oberfläche von KC und zu einer Anreicherung von P-cadherin in heterologen KC-MC Zellkontakten führt. Durch siRNA vermittelte Herunterregulation von P-cadherin oder Blockade von P-cadherin-vermittelten Kontakten in KC-MC-Kokulturen konnte gezeigt werden, dass P-cadherin für die verstärkte MC-Proliferation und dedifferenzierte MC-Morphologie nach Verlust von Par3 verantwortlich ist. Darüber hinaus demonstrierten Kokulturrexperimente mit P-cadherin überexprimierenden CHO Zellen oder KC, dass erhöhte P-cadherin-Expression in benachbarten Zellen hinreichend ist um ein verstärktes Wachstumsverhalten von MC hervorzurufen. Analyse von Melanopatientenmaterial ergab sowohl verminderte Expression von epidermalemem PAR3 als auch erhöhte P-Cadherin-Expression in heterologen KC-MC-Kontakten in Tumor-benachbarten Bereichen. Diese Resultate korrelierten mit den Ergebnissen der Kokulturrexperimente und Maus-Melanomstudien und deuten darauf hin, dass erhöhte P-Cadherin Expression in KC-MC Kontakten klinisch relevant sein könnte. Interessanterweise konnte überdies festgestellt werden, dass Par3 in KC wichtig ist für JAM-vermittelte Kontrolle der MC-Homöostase.

Außerdem konnte gezeigt werden, dass intrinsisch exprimiertem Par3 oder aPKC ζ/λ in MC und Melanomzellen eher tumorfördernde Funktionen zuzuschreiben sind. Expression von Par3 korrelierte positiv mit aggressivem Wachstumsverhalten von Melanomzellen, während Herunterregulation von Par3 oder aPKC ζ/λ das Wachstum von Melanomzellen reduzierte. Darüber hinaus konnten auch distinkte Funktionen von Par3 und aPKC ζ/λ in Dendritenausbildung von Melanomzellen festgestellt werden.

Zusammengefasst konnte in dieser Arbeit demonstriert werden, dass Proteine des Par3-Komplexes auch im nicht-epithelialen Hautkrebs kritische Funktionen ausüben und dass Fehlregulierung von Par3 oder aPKC ζ/λ pro-onkogene Auswirkungen auf den schwarzen Hautkrebs haben können.