

1. Abstract

Cellular polarity is crucial during development and homeostasis and is defined by spatial differences in structure, function and protein composition within a single cell and between daughter cells. Loss of polarity is regarded as a hallmark of cancer. We have previously shown that the Par complex protein Par3 has a dual role during skin tumorigenesis. Par3 maintained papillomagenesis upon two-stage skin carcinogenesis, indicating a tumor promoting function, but prevented keratoacanthoma formation, suggesting a tumor suppressive function. aPKC λ , an oncogene in other systems, is mislocalized upon epidermal Par3 deficiency. To find out if altered skin tumor formation was due to aberrant aPKC λ signaling and which functions of Par3 are aPKC λ dependent, the effect of the combined loss of Par3 and aPKC was analyzed in this study. Furthermore, mice expressing membrane targeted aPKC λ (aPKC-CAAX) were used to investigate if cortical recruitment of aPKC λ in absence of Par3 was sufficient to restore tumor formation. Interestingly, inactivation of Par3, aPKC λ or both resulted in similarly reduced tumor burden when compared to control mice, implying that Par3 and aPKC λ cooperate in promoting skin tumorigenesis. Par3 and aPKC λ might facilitate tumor outgrowth by maintaining NF- κ B dependent survival of mutated cells as polarity mutant mice showed increased apoptosis correlating with reduced p65 levels upon tumor initiation. Additionally, TPA induced growth signaling was impaired, possibly due to impaired Stat3 activation. Strikingly, deletion of aPKC λ did not prevent keratoacanthoma and resulted in higher incidence of Bowen's disease-like tumors, pointing towards novel tumor suppressive functions of aPKC λ . Moreover, loss of Par3, aPKC λ or both resulted in increased tumor cell invasion, hinting towards an involvement of these proteins in tumor progression. Surprisingly, membrane targeted aPKC-CAAX did not rescue tumor formation in Par3 deficient mice, but instead led to reduced overall tumor burden in presence of Par3. However, if aPKC-CAAX signaling affects growth, survival and inflammation in the same way as endogenous aPKC λ remains to be investigated. Together, these data indicate a context depending role of Par3 and aPKC λ in skin tumorigenesis. Whereas it remains unclear, how the formation keratoacanthoma and Bowen's disease tumors is suppressed, this study suggests that Par3 and aPKC λ promote tumorigenesis via NF- κ B mediated survival upon initiation and Stat3 mediated TPA induced cellular growth during tumor promotion. Therefore, these results shed some light on how polarity proteins control the formation of cancerous diseases.

2. Zusammenfassung

Zellpolarität ist essentiell während Entwicklung und Homöostase und ist durch lokale Unterschiede in Struktur, Funktion und Proteinzusammensetzung innerhalb einer Zelle und zwischen Tochterzellen definiert. Verlust von Polarität ist ein Merkmal von Krebs. Wir haben bereits gezeigt, dass das Par-Komplex Protein Par3 eine duale Rolle während der Hauttumorbildung besitzt. Par3 fördert die Entstehung von Papillomen, was auf eine tumorfördernde Funktion hinweist, wohingegen es die Entstehung von Keratoakanthomen verhindert, was eine tumorunterdrückende Funktion hinweist. α PKC λ , ein Onkogen in anderen Systemen, ist in Abwesenheit von Par3 fehllokalisiert. Um herauszufinden, ob die Tumorbildung durch veränderte α PKC λ -Signalisierung ausgelöst wird und welche Funktionen von Par3 abhängig von α PKC λ sind, wurde der Effekt des gemeinsamen Verlusts beider Proteine in dieser Studie untersucht. Zusätzlich wurden Mäuse, die membranlokalisiertes α PKC λ (α PKC-CAAX) exprimieren, eingesetzt, um herauszufinden, ob kortikale Lokalisierung von α PKC λ in Abwesenheit von Par3 ausreicht, um die Tumorbildung wiederherzustellen. Interessanterweise resultierte die Deletion von Par3, α PKC λ und beiden in einer ähnlich reduzierten Tumorlast, darauf hinweisend, dass Par3 und α PKC λ während der Hauttumorentstehung kooperieren. Möglicherweise fördern Par3 und α PKC λ den Tumorauswuchs durch den Erhalt NF- κ B abhängigen Überlebens mutierter Zellen, da Mäuse mit Polaritätsdefekten in Antwort auf Tumorinitiation erhöhten Zelltod vorwiesen, welcher mit reduzierten p65 Leveln einherging. Zusätzlich war TPA induziertes Wachstum gestört, möglicherweise aufgrund beeinträchtigter Stat3-Aktivierung. Überraschend verhinderte α PKC λ -Deletion nicht Keratoakanthombildung und hatte ein erhöhtes Auftreten von Morbus Bowen zur Folge, was eine neue, tumorunterdrückende Funktion von α PKC λ zeigte. Darüber hinaus resultierte Deletion von Par3 und/oder α PKC λ in erhöhter Invasion, darauf hindeutend, dass diese Proteine auch in der Tumor Progression involviert sind. Membranlokalisiertes α PKC-CAAX konnte die Tumorentstehung in Par3 defizienten Mäusen nicht retten und führte sogar in Anwesenheit von Par3 zu reduzierter Tumorlast, wobei noch geklärt werden muss, ob es Wachstum, Überleben und Entzündung genauso beeinflusst wie endogenes α PKC λ . Zusammenfassend zeigen diese Daten eine kontextabhängige Funktion von Par3 und α PKC λ auf die Hauttumorbildung. Obwohl noch unklar, wie die Bildung von Keratoakanthomen und Morbus Bowen unterdrückt wird, deutet diese Studie darauf hin, dass Par3 und α PKC λ die Tumorentwicklung durch NF- κ B gesteuertes Überleben während der Initiation und Stat3 gesteuertes TPA induziertes Wachstum während der Promotion fördern. Dies wird helfen näher zu verstehen, wie Polaritätsproteine die Krebsentwicklung beeinflussen.