

# **Deciphering the Molecular Mechanisms of LIN28B in Tumor Progression in Squamous Cell Lung Carcinoma**

Inaugural Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

Dr. nat. med.

der Medizinischen Fakultät

und

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt von

Tabea Gewalt

aus Freiburg im Breisgau

Druck-King, Köln

2025

## Zusammenfassung

Lungenkrebs ist die bösartigste Krebsart mit den meisten Todesfällen weltweit. Allgemein kann Lungenkrebs histologisch in das kleinzellige Lungenkarzinom (*engl. small cell lung cancer, SCLC*) und in das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (*engl. non-small cell lung cancer, NSCLC*) unterteilt werden. Nach dem Adenokarzinom ist das Plattenepithelkarzinom (*engl. squamous cell lung carcinoma, SQCLC*) mit 30 % aller Lungenkrebsfälle der zweithäufigste NSCLC-Subtyp.

Das LIN28B Protein, ein konserviertes RNA-bindendes Protein, das normalerweise in embryonalen Zellen exprimiert wird, bindet an microRNAs (miRNAs) und Boten-RNAs (*engl. messenger RNAs, mRNAs*) und moduliert deren Reifung und Aktivität, wobei die prominentesten die let-7 miRNAs sind. Durch die Unterdrückung ihrer Biogenese fördert es die Translation mehrerer Proto-Onkogene und Zellzyklus-Faktoren, wodurch die Differenzierung blockiert, aber die Proliferation, Angiogenese und die Epithelial-mesenchymale Transition (*engl. epithelial-to-mesenchymal transition, EMT*) gefördert wird, was im Allgemeinen zu einem stammzellähnlichen Phänotyp führt. In erwachsenen Geweben kann LIN28B jedoch abnormal hochreguliert sein, was die Entwicklung verschiedener Krankheiten und vor allem die Entstehung von Krebs begünstigt. Angesichts eines Anteils von 12% aller SQCLC-Patienten, die eine Überexpression von LIN28B aufweisen, der begrenzten therapeutischen Möglichkeiten und der Tatsache, dass die molekulare Funktion der LIN28B-Expression bei SQCLC noch nicht hinreichend beschrieben ist, ist die Untersuchung der Rolle von LIN28B in SQCLC vielversprechend. Durch das tiefere Verständnis der molekularen Mechanismen bei SQCLC, kann das prognostische und therapeutische Potenzial für SQCLC-Patienten erweitert werden.

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit haben wir den Einfluss von LIN28B auf die Tumorgenese in SQCLC untersucht. Wir konnten zeigen, dass die LIN28B-Expression in SQCLC-Zellen zwar nicht per se das Tumorwachstum fördert, aber das Auftreten von Fernmetastasen begünstigt. Dabei machten Knochenmetastasen den größten Anteil aller Fernmetastasen aus. Als nächstes haben wir die Fähigkeit von LIN28B, die Tumorzellen mit immunmodulatorischen Funktionen auszustatten, analysiert. Wir konnten das Zytokin Interleukin-6 (IL-6) identifizieren, das in LIN28B-exprimierenden SQCLC-Zellen verstärkt exprimiert und sezerniert wurde. Weitere *in vitro* Experimente haben gezeigt, dass unter IL-6-Stimulation die PD-L1-Expression der Tumorzellen

gefördert wurde. Schließlich wollten wir LIN28B als molekularen Treiber entscheidender onkogener Signalwege identifizieren, um verbesserte prognostische und therapeutische Optionen für SQCLC-Patienten aufzuzeigen. Unsere Daten haben gezeigt, dass der kanonische Wnt-Signalweg, einschließlich eines erhöhten Phosphorylierungsstatus des Wnt-Co-Rezeptors Ryk und einer erhöhten Wnt-Ligandensekretion in SQCLC-Zellen stimuliert wurde, wenn LIN28B exprimiert wurde. Zudem legt die Analyse von publizierten Daten nahe, dass LIN28B Expression eine Subgruppe von Patienten charakterisiert, die erst kurz zuvor mit dem Rauchen aufgehört haben.

Zusammengenommen beleuchten unsere Ergebnisse die Rolle von LIN28B in SQCLC und werden wohlmöglich zu verbesserten prognostischen und therapeutischen Perspektiven für SQCLC-Patienten beitragen.