

Abstract

In recent years overall cancer death rates are declining, but the incidence of hepatocellular carcinoma (HCC)-related deaths is increasing. Metabolic syndrome, a cluster of conditions including obesity, non-alcoholic fatty liver disease, hyperlipidemia and insulin resistance, has emerged as one of the major risk factors for HCC development in industrialized countries. Numerous inflammatory signaling pathways have been shown to promote HCC, but the non-canonical NF κ B pathway has not been investigated yet. To study the contribution of the 'NF κ B-inducing kinase' (NIK), the central molecule of the non-canonical NF κ B pathway, a hepatic NIK deficient mouse line (NIK^{LKO}) was generated and characterized in a DEN-induced HCC model. Hepatic NIK deficiency protects against DEN-induced HCC by retaining hepatic sensitivity of tumor suppressive JAK2/STAT5 axis. Hepatocyte-specific JAK2/STAT5 activation in NIK^{LKO} mice induces G1 cell cycle arrest and induces quiescence. NIK inhibits JAK2 activation in wildtype control animals, thereby inhibiting activation of hepatic JAK2/STAT5 axis, which ultimately leads to accelerated tumor burden. Surprisingly, high fat diet (HFD)-feeding abrogates the protective effect of a hepatic NIK deficiency. Obesity impairs the growth hormone insulin-like growth factor 1 (GH/IGF-1) axis, manifesting in reduced circulating levels of GH and decreases hepatic growth hormone receptor expression. GH insensitivity reduces STAT5 activation and levels of circulating IGF-1, which triggers the development of hepatic steatosis and HCC. Although hepatic NIK deficient animals show only a moderate obesity-induced impairment of the GH/IGF-1 axis, these mice still develop cancer. Thus, maintaining hepatic growth hormone sensitivity in obesity might prevent ectopic lipid accumulation in the liver and ultimately reduce the

development of HCC. These findings shed new light on the dynamics of cancer development under obese conditions.

Zusammenfassung

Seit einigen Jahren ist die Krebs- Mortalität **rückläufig, jedoch steigen die** Zahlen der Sterbefälle durch Leberzellkarzinom (HCC) weiterhin drastisch an. Das metabolische Syndrom, eine Gruppe von Erkrankungen wie Fettleibigkeit, nicht-alkoholische Fettleber, Hyperlipidämie und Insulinresistenz haben sich als einer der Hauptrisikofaktoren für HCC-Entwicklung in den Industrieländern herausgestellt. Zahlreiche entzündungsfördernde Signalwege beschleunigen die Entwicklung von HCC, jedoch wurde der Beitrag des non-canonischen NF κ B Signalweges noch nicht untersucht. Um die Rolle der 'non-canonical-inducing kinase' (NIK), dem zentralen Molekül des nicht-kanonischen NF- κ B Signalweges, in der Entstehung von Leberzellkarzinom zu analysieren, wurde eine leberspezifische NIK- Knockout- Maus generiert und in einem Leberzellkarzinom-Modell untersucht. Ein hepatischer NIK-Knockout (NIK^{LKO}) schützt vor DEN-induziertem HCC, indem die hepatische Sensitivität für die tumorsuppressive JAK2/STAT5 Achse aufrechterhalten wird. Die Hepatozyten-spezifische JAK2/STAT5-Aktivierung in den NIK^{LKO} Mäusen induziert eine G1-Zellzyklus-Inhibierung und führt somit zu einem verringerten Tumorwachstum. In Kontrolltieren hemmt NIK die JAK2-Aktivierung und verhindert somit die Aktivierung der hepatischen JAK2/STAT5-Achse, was zu einem beschleunigten Tumorwachstum führt. Überraschenderweise hebt fettreiche Ernährung die schützende Wirkung einer hepatischen NIK-Defizienz auf. Adipositas beeinträchtigt die GH/IGF-1 Signalachse, was sich in einem reduzierten GH-Spiegel und einer verminderten Expression des Growth Hormone-Rezeptors äußert. GH-Resistenz reduziert STAT5-Aktivierung und reduziert die Menge an zirkulierenden IGF-1. Dieses fördert die Entwicklung der hepatischen Steatose und HCC. Obwohl hepatische NIK-defiziente Tiere eine

moderate, durch Fettleibigkeit induzierte Beeinträchtigung der GH/IGF-1-Achse aufweisen, entwickeln diese Mäuse dennoch HCC. Die Aufrechterhaltung der GH-Sensitivität bei Fettleibigkeit könnte die Ansammlung von ektopischen Lipiden in der Leber verhindern und somit letztendlich die HCC Entwicklung hemmen. Diese Ergebnisse werfen ein neues Licht auf die Dynamik der Entstehung von Leberzellkarzinom unter adipösen Bedingungen.