

David Hans Wolf Ehrlich

Dr. med.

## **Die Rolle des Wnt-Signalwegs bei chemisch induzierten Nephroblastomen der Ratte**

Geboren am 29.07.1977 in Heidelberg

Staatsexamen am 31.10.2006 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Robert Koesters

Die konstitutive Aktivierung des Wnt-Signalweges, hervorgerufen durch Mutationen im  $\beta$ -Catenin-Gen, ist eines der Hauptkennzeichen von Wilms-Tumoren, einer malignen Erkrankung der kindlichen Niere. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte die Frage beantwortet werden, welche Rolle der Wnt-Signalweg bei chemisch induzierten Nephroblastomen der Ratte, einem wichtigen präklinischen Tiermodell, spielt. Dazu wurde Tumormaterial von insgesamt 24 chemisch induzierten Nephroblastomen hinsichtlich Mutationen im Exon 3 des  $\beta$ -Catenin-Gens untersucht. Da solche Mutationen zu einer Stabilisierung, Akkumulation und nukleären Translokation des  $\beta$ -Catenin-Proteins führen sollten, wurde darüber hinaus die Expression und intrazelluläre Lokalisierung von  $\beta$ -Catenin immunhistologisch analysiert. 18 von 24 Tumoren, also 75 Prozent, wiesen tatsächlich eine klare Kernlokalisierung von  $\beta$ -Catenin-Protein auf. Das normale Nierengewebe der Ratten zeigte diese Kernfärbung erwartungsgemäss nicht. Die Mutationsanalyse von aus diesen Tumoren extrahierter DNA förderte jedoch keinerlei detektierbare Mutationen im  $\beta$ -Catenin-Gen zu Tage. Auch die Sequenzen der aus chemisch induzierten Rattenephroblastomen entstammenden Zelllinie ENU-T1 zeigten keine Mutationen im  $\beta$ -Catenin-Gen. In an diesen Zellen zusätzlich durchgeführten TOPflash-Reporter-Assays konnte eine geringgradige Aktivitätssteigerung des Wnt-Signalweges mit einem TOPflash/FOPflash-Verhältnis von 1,52 gezeigt werden.

Trotz der Abwesenheit von Mutationen im Exon 3 des  $\beta$ -Catenin-Gens legt die in den Tumoren gezeigte Kernakkumulation von  $\beta$ -Catenin eine Aktivierung des Wnt-Signalweges

in den Tumoren nahe, ähnlich der in menschlichen Wilms-Tumoren. Da der Wnt-Signalweg nicht nur durch  $\beta$ -Catenin-Mutationen aktiviert werden kann, könnten weitere Versuche an anderen Mitgliedern der Wnt-Signalkaskade wie zum Beispiel WTX oder APC diese Aktivierung erklären. Auch könnte die Untersuchung von anderen bei der Entstehung menschlicher Wilms-Tumoren beteiligter Gene wie dem WT-1-Gen weitere Gemeinsamkeiten chemisch induzierter Rattennephroblastome mit humanen Nephroblastomen zu Tage fördern. Da chemisch induzierte Nephroblastome der Ratte das zur Zeit einzig verfügbare präklinische Modell des Wilms-Tumors darstellen, ist weitere Erforschung und Charakterisierung des Modells mit den aufgezeigten Möglichkeiten wünschenswert.