

Linda Frank  
Dr.med.

## **Die transkriptionelle Regulation von $\beta$ -Catenin in kolorektalen Lebermetastasen**

Fach/Einrichtung: Pathologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Karsten Brand

Die Gene des Wnt-Signalweges und des PI3K-/Akt-Signalweges sind unter anderem sowohl als Schlüsselemente in Zelladhäsion, Proliferation und Apoptose, als auch in der Entstehung von Krebs bekannt. Ein gemeinsamer Endweg der vielfältigen, pro-tumorigenen Mechanismen von  $\beta$ -Catenin und dieser Signalwege könnte die transkriptionelle Aktivität von  $\beta$ -Catenin und seinem Promoter sein. Bandapalli et al. konnten bereits zeigen, dass  $\beta$ -Catenin auf transkriptionellem Level reguliert wird. Ich habe in der hier vorliegenden Arbeit versucht einen Beitrag zu dieser Thematik zu leisten.

Kolorektale Tumorzellen wurden stabil mit einem  $\beta$ -Catenin-Promoter-Reporter-Konstrukt transfiziert. Die Aktivierung des  $\beta$ -Catenin-Promoters äußerte sich erwartungsgemäß in der Expression des quantifizierbaren Reporter-Genproduktes.

Die durchgeführten Experimente zeigten, dass der PI3K-/Akt-Signalweg in die Aktivierung des  $\beta$ -Catenin-Promoters involviert ist. Von Beginn an fiel überraschenderweise auf, dass eine Inhibierung des PI3K-/Akt-Signalweges in den Tumorzellen in einer vermehrten  $\beta$ -Catenin-Promoteraktivität mündete, während nach Lage der Literatur eine Abnahme zu erwarten gewesen wäre.

Die Inhibierung des PI3K-/Akt-Signalweg durch den eingesetzten Inhibitor konnte verifiziert werden. Bei Durchführung weiterführender Experimente wurde deutlich, dass das Level an  $\beta$ -Catenin-Protein nach Behandlung der Zelle mit PI3K-Inhibitoren zwar zunächst wie erwartet abnahm; es konnte jedoch eine erhöhte Menge an  $\beta$ -Catenin-mRNA, als auch  $\beta$ -Catenin-Zielgen-mRNA nachgewiesen werden. Die Auswertung von Zellfraktionierungen verdeutlichte, dass die Menge an  $\beta$ -Catenin-Protein zunächst den Erwartungen gemäß regredient war. Mit zunehmender Einwirkdauer der PI3K-Inhibitoren nimmt die Menge an  $\beta$ -Catenin-Protein in den behandelten Zellen jedoch zu und steigt im Verlauf über die in Kontrollzellen gemessene Proteinmenge an.

In der Gesamtbetrachtung aller Ergebnisse wurde die Hypothese eines Feedback-Loops aufgestellt:

Die Behandlung der Tumorzellen mit PI3K-Inhibitoren führt über mehrere Zwischenschritte wie erwartet zu einem verminderten Level an  $\beta$ -Catenin-Protein. Dies bedeutet für die Zelle den Verlust von für Transkription, Adhäsion, Migration, Proliferation und Apoptose wichtiger

noch nicht bestimmter Faktoren. Die Zelle wirkt diesem  $\beta$ -Catenin-Verlust entgegen, indem sie eine vermehrte Transkription und Translation von  $\beta$ -Catenin bewirkt. Daraus resultiert eine vorübergehende Überexpression von  $\beta$ -Catenin-mRNA, und schließlich auch -Protein, bis sich das Protein- Level wieder eingependelt hat und der Normalzustand der Zelle erneut hergestellt ist.

Aufgrund der folgenschweren Rolle von  $\beta$ -Catenin in der Tumorigenese ist aufgrund der Ergebnisse der Experimente ein aggressiveres Voranschreiten von Invasion und Metastasierung nach Behandlung mit PI3K-Inhibitoren prinzipiell nicht auszuschliessen. Es gilt jedoch auch zu bedenken, dass es sich bei den Experimenten um in-vitro-Experimente handelt; die Übertragbarkeit auf in-vivo-Situationen bleibt zu zeigen.