



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung**

Inhibition/*Knock-down* und Stimulation des kanonischen WNT/ β -Catenin-Signalweges im Rhabdomyosarkom

Autor: Florian Viehweger
Institut / Klinik: Pathologisches Institut
Doktorvater: Prof. Dr. A. Marx

Rhabdomyosarkome (RMS) zählen zur Gruppe der malignen Weichgewebstumoren, die vor allem im Kindesalter zwischen 0 und 14 Jahren gehäuft auftreten. Die Therapie primär metastasierter RMS konnte bis heute nicht verbessert werden. Die biologische Rolle und die potentiell therapeutische Relevanz des kanonischen WNT-Signalweges mit seinem zentralen Element, dem β -Catenin, sind im RMS bis heute umstritten und noch nicht eindeutig geklärt. Klar ist, dass aktivierende Mutationen im CTNNB1-Gen bei RMS anders als in anderen embryonalen Tumoren (wie Neuroblastomen, Wilms-Tumoren, Hepatoblastom) so gut wie unbekannt sind.

In der vorliegenden Arbeit wurden in einer embryonalen (RD) und zwei alveolären (CRL2061, FLOH1) RMS-Zelllinien eine Inhibition des kanonischen WNT-Signalweges mittels der pharmakologischen Wirkstoffe XAV939 und FH535 sowie mittels β -Catenin-spezifischer siRNA; eine Stimulation mit einem WNT3A-konditionierten Medium sowie eine Kombinationen der vorgenannten Interventionen durchgeführt und die Auswirkungen auf Proliferation, Migration, Apoptose und myogene Differenzierung untersucht. Der spezifische Inhibitor XAV939 und der spezifische *Knock-down* des kanonischen β -Catenin-Signalweges zeigten in allen drei Zelllinien keine funktionellen Effekte. Eine Inhibition mit FH535 führte hingegen zu einer signifikant verminderten Proliferation und Migration sowie zur Apoptoseinduktion, was vermutlich auf die Inhibition des PPAR γ / δ -Signalwegs zurückzuführen, den FH535 neben dem WNT-Signalweg ebenfalls hemmt. Die Stimulation von RMS-Zellen mit WNT3A-konditioniertem Medium führte sowohl zu einer erhöhten Proteinexpression als auch zu einer Kerntranslokation von β -Catenin in allen drei Zelllinien. Ein funktioneller Effekt (erhöhte Proliferationsrate (außer CRL2061), verminderte Apoptoserate, erhöhte Expression myogener Differenzierungsgene) konnte nicht aufgezeigt werden.

Aus diesen Ergebnissen ist zu schließen, dass der kanonische WNT/ β -Catenin-Signalweg eine untergeordnete Rolle in Bezug auf Proliferation, Migration, Apoptose und Differenzierung bei RMS spielt und als therapeutisches ‚Target‘ eher nicht in Frage kommen dürfte.