

Inhibitorbehandlung führt zu Differenzierung von basalem Brustkrebsgewebe

Luisa Conrady betreut von Michael Gerloff in der AG Walter Birchmeier

Einführung

Die Wnt-Signalkaskade ist ein essentieller Bestandteil in der Gewebe- und Embryonalentwicklung. Die Überexpression bestimmter WNT-Proteine führt in adulten Mäusen zur Bildung von äußerst aggressiven, hormonunabhängigen, basalen Mammakarzinomen. Ziel ist es Krebsstammzellen durch Einsatz von bestimmten Inhibitoren zu differenzieren und somit die Behandlung zu unterstützen und die Rezidivgefahr zu vermindern.

Methoden

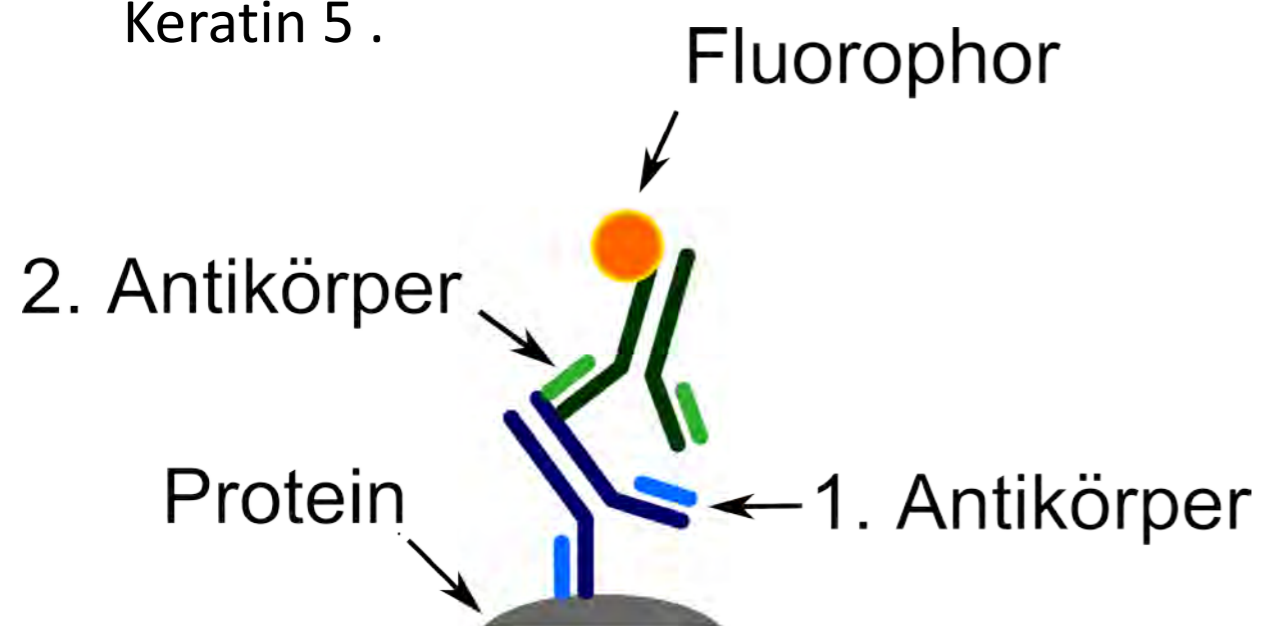
Genotypisierung von transgenen Mäusen

Um festzustellen, ob β -Catenin im transgenen oder Wildtyp-Zustand vorliegt wurde mittels einer PCR und anschließender Gelelektrophorese der Genotyp ermittelt.

Immunfluoreszenz

Um den Differenzierungszustand der Zellen im Mammakarzinom bzw. der Brustdrüse zu ermitteln wurde eine Immunfluoreszenz durchgeführt.

Mittels fluorophorgekoppelter Antikörper werden in den Zellen spezifische Differenzierungsmarker unterschieden. Hierbei exprimieren differenzierte luminale Zellen Keratin 8 und undifferenzierte basale Zellen Keratin 5.



Modifiziert nach:
http://www.univie.ac.at/mikroskopie/3_fluoreszenz/img_fluoreszenz/antibody_2nd_antigen.png

Ergebnisse

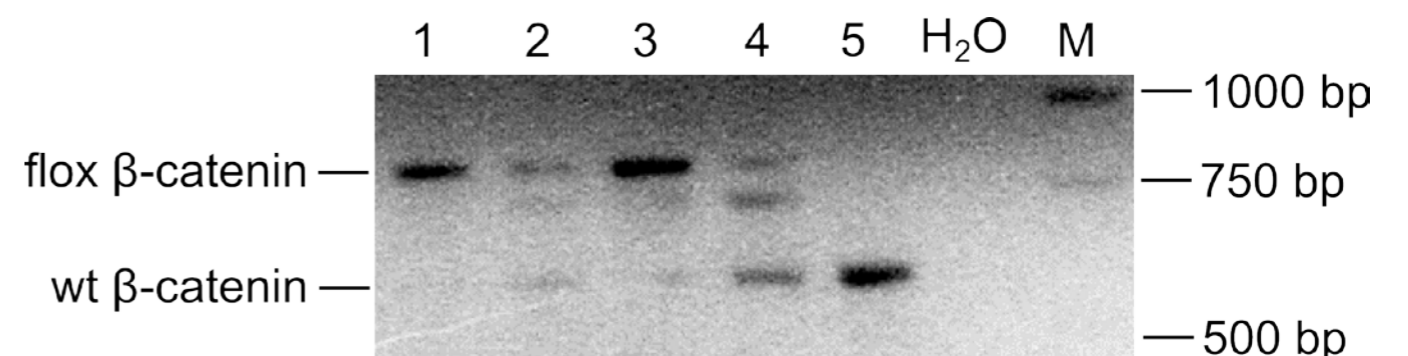


Abb. 1: Genotypisierung transgener Mäuse.

Maus 2,3 und 4 sind heterozygot für flox β -Catenin und wt β -Catenin. Maus 1 und 5 sind jeweils homozygot für flox bzw. wt β -Catenin.

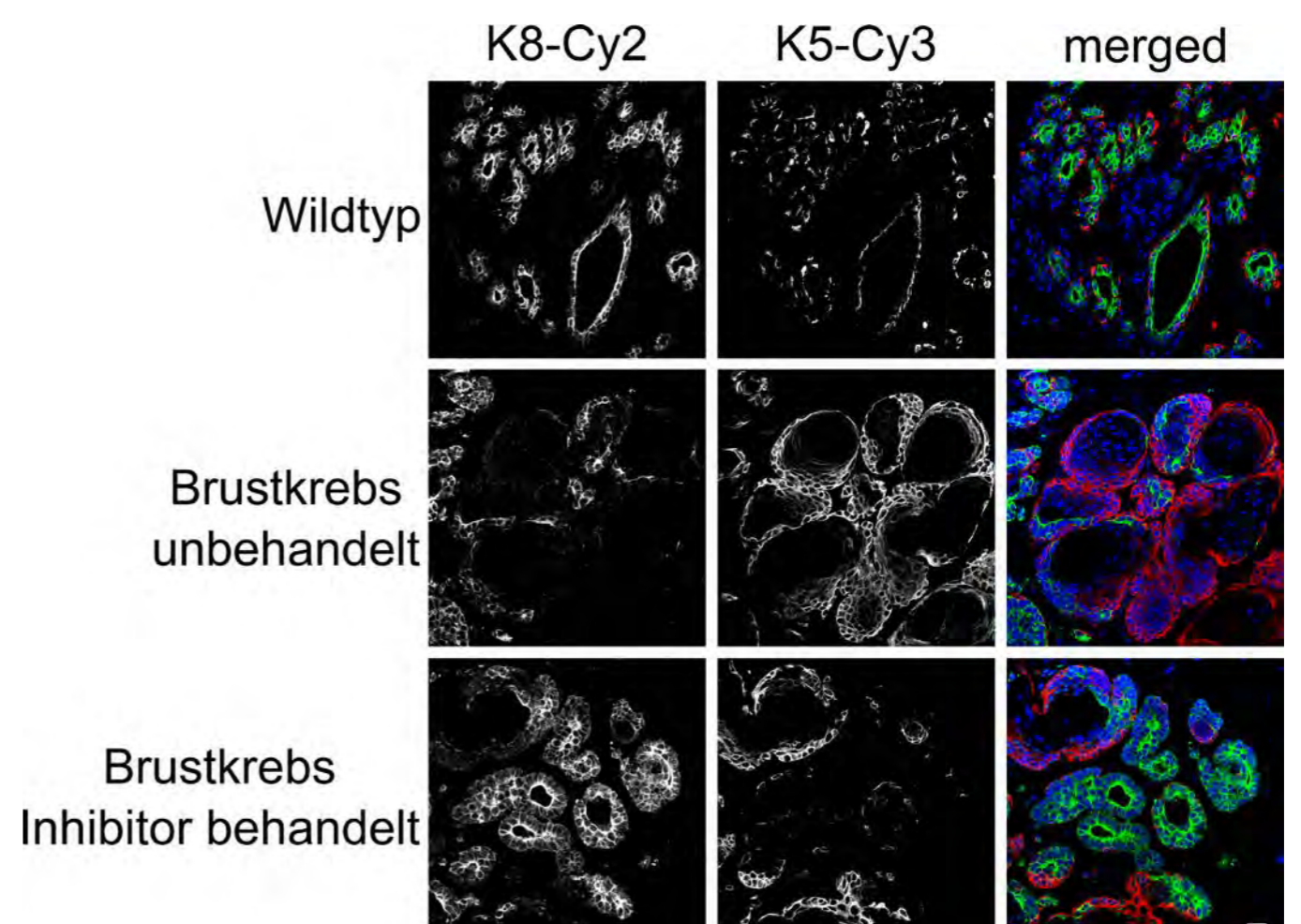


Abb. 2: Immunfluoreszenz mit Differenzierungsmarker K8 (luminal, differenziert grün) und K5 (basal, undifferenziert rot). Balken = 20 μ m

Das Wt-Brustgewebe zeigte viele luminale, differenzierte und wenig basale Zellen. Wohingegen der unbehandelte Brustkrebs große nekrotische Herde, sehr viele basale und wenig luminale Zellen aufweist. Alveolarische Strukturen, wie im Wt, waren nicht vorhanden.

Nach Behandlung mit Inhibitoren konnten alveolare Strukturen beobachtet werden, die Zahl der luminalen Zellen nahm zu und die der basalen ab. Auffällig war bei dem, mit Inhibitor behandelten Gewebe, dass das Innere der Tumorherde unverändert war und somit nicht von denselben erreicht wurde. In Zukunft sollte eine Methode entwickelt werden, die die vollständige Distribution der Inhibitoren im Gewebe gewährleistet.