Michael Schwarz

1980 Promotion zum Dr. rer. nat. Seit 1980 wissenschaftlicher Angestellter am DKFZ, Heidelberg. 1984–1985 Postdoc am McArdle Laboratory for Cancer Research in Madison, WI, USA. 1989 Habilitation, Universität Tübingen. 1990–1993 Projektgruppenleiter am DKFZ. Seit

1993 C3-Professor für Umwelttoxikologie an der Universität Tübingen. Seit 2002 Leiter der Abteilung Toxikologie am Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie der Universität Tübingen.

DOI: 10.1007/s12268-013-0338-5
© Springer-Verlag 2013

■ Etwa 20 bis 30 Prozent der hepatozellulären Karzinome (HCCs) und bis zu 90 Prozent der Hepatoblastome des Menschen weisen aktivierende Mutationen im *CTNNB1*-Gen auf, welches für das Onkoprotein β -Catenin codiert. β -Catenin spielt eine wichtige Rolle an der äußeren Zellmembran als Partnerprotein von E-Cadherin, ist aber auch als Signalprotein im Wnt-Signalweg aktiv. Die Mutation von *CTNNB1* (bzw. *Ctnnb1*, der orthologen Form der Maus) führt zur Stabilisierung des Proteins und damit zur konstitutiven Aktivierung des Wnt-Signalweges. Interessanterweise wird im Initiations-/Promotionsexperiment in der Maus, bei dem das Antiepileptikum Phenobarbital als Modell-Tumorpromotor eingesetzt wird, für *Ctnnb1*-mutierte hepatozelluläre Tumoren selektiert, sodass dieses Modell für die Untersuchung von Tumorgenotyp/Phänotyp-Beziehungen gut geeignet ist. Zahlreiche Zielgene des Wnt-Signalweges sind bekannt, die als Marker zur Identifizierung der Tumoren mit *Ctnnb1*-Mutation dienen können. Zu diesen zählt unter anderem die Glutaminsynthetase

GT-Toxicology-Award 2013

Phänotyp hepatozellulärer Tumoren mit aktiviertem β -Catenin

MICHAEL SCHWARZ

INSTITUT FÜR EXPERIMENTELLE UND KLINISCHE PHARMAKOLOGIE UND TOXIKOLOGIE, ABTEILUNG TOXIKOLOGIE, UNIVERSITÄT TÜBINGEN

(Abb. 1A), welche die Synthese von Glutamin aus Glutamat und Ammoniak katalysiert. Der Syntheseweg in Richtung Glutamin wird in den *Ctnnb1*-mutierten Hepatozyten noch dadurch verstärkt, dass die Schlüsselenzyme des Harnstoffzyklus abgeschaltet werden, über den Ammoniak entgiftet und so der Glutaminsynthese entzogen würde. Darüber hinaus wird die Glutaminase, die der Reaktion entgegengerichtet ist, heruntergefahren. Glutamin wird für zahlreiche Biosynthesewege in der Zelle benötigt, darunter z. B. auch für die Herstellung der Pyrimidin-DNA-Bausteine. Erhöhte Glutaminspiegel, wie sie in *Ctnnb1*-mutierten Lebertumoren vermutlich vorliegen, sollten den mutierten Tumorzellen einen Proliferationsvorteil verschaffen. Potenziell könnten deshalb Inhibitoren der Glutaminsynthetase für therapeutische Ansätze bei *CTNNB1*-mutierten HCCs und insbesondere bei Hepatoblastomen interessant sein.

Unter der Kontrolle des Wnt-Signalweges steht auch eine Reihe von Genen, die für Enzyme der Phase I und II des Fremdstoffmetabolismus codieren. Hierzu gehören mehrere Cytochrom-P450-Isoformen und Glutathion-S-Transferasen. Unter anderem ist die Expression von Cyp2e1 in Mäusen mit konditionalem Knock-out von *Ctnnb1* in der Leber abgeschaltet, in isolierten Hepatozyten in Kultur durch Wnt induzierbar und in *Ctnnb1*-mutierten Lebertumoren der Maus stark exprimiert. Ein Beispiel für einen Cyp2e1-überexprimierenden *Ctnnb1*-mutierten Mauslebertumor ist in Abb. 1B gezeigt. Im experimentellen System ist es nun möglich, Tumoren mit erhöht exprimiertem Cyp2e1 gezielt

durch Acetaminophen (AAP, Paracetamol) zu vergiften [1]. AAP wird in Hepatozyten über Cyp2e1 metabolisiert, wobei unter anderem NAPQI, ein toxischer Metabolit, entsteht, der allerdings bei niedrigen AAP-Dosen effektiv durch Glutathionkonjugation entgiftet wird. In hohen Dosierungen wird AAP dagegen bekanntermaßen rasch hepatotoxisch. Durch die einmalige Gabe einer hohen Dosis von AAP war es nun möglich, *Ctnnb1*-mutierte, Cyp2e1 überexprimierende Lebertumoren in der Maus nahezu vollständig auszulöschen (Beispiel in Abb. 1C, D), wobei die Dosis so gewählt wurde, dass es hierbei zu keiner nennenswerten Schädigung der normalen, ebenfalls Cyp2e1-exprimierenden perivenösen Hepatozyten kam. Eine AAP-Tumorthherapie beim Menschen erscheint wegen der erwarteten hohen unerwünschten Nebenwirkungen kaum möglich, könnte jedoch eine Therapieoption bei Patienten mit einem rekurrenden Therapie-resistenten *CTNNB1*-mutierten und deshalb potenziell CYP2E1-positiven Hepatoblastom sein [2]. ■

Literatur

- [1] Singh Y, Braeuning A, Schmid A et al. (2013) Selective poisoning of *Ctnnb1*-mutated hepatoma cells in mouse liver tumors by a single application of acetaminophen. Arch Toxicol, doi: 10.1007/s00204-013-1030-8
- [2] Schmidt A, Braeuning A, Ruck P et al. (2011) Differential expression of glutamine synthetase and cytochrome P450 isoforms in human hepatoblastoma. Toxicology 281:7–14

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Michael Schwarz
Erhard-Karls-Universität Tübingen
Institut für Experimentelle und Klinische
Pharmakologie und Toxikologie
Wilhelmstraße 56
D-72074 Tübingen
Tel.: 07071-29-773-98
Fax: 07071-29-22-73
michael.schwarz@uni-tuebingen.de

▲ **Abb. 1:** Phänotyp von Mauslebertumoren mit konstitutiv aktiviertem β -Catenin und Tumorschädigung nach Acetaminophen-Behandlung. **A**, immunhistochemischer Nachweis der Glutaminsynthetase (grün) sowie Bromdesoxyuridin-Markierung (braune Kerne). **B**, Nachweis von Cyp2e1 im Parallelschnitt. **C**, vollständige Zerstörung dreier *Ctnnb1*-mutierter Lebertumoren in der Maus nach einmaliger Gabe von Acetaminophen. **D**, vergrößerter Ausschnitt von C.