

B-Raf- und Ha-Ras-Mutationen in chemisch induzierten Lebertumoren der Maus

Maike Jaworski

Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Tübingen

► Die Entstehung von Lebertumoren kann in Labornagern durch Gabe von Krebs erzeugenden Stoffen modellhaft nachgestellt werden. Neoplasien in Mauslebern weisen sehr häufig eine Aktivierung des MAP-Kinase-Signalwegs auf, die z.B. durch erhöhte Phosphorylierung von MEK messbar ist. Zu etwa 50% liegt dies an aktivierenden Mutationen in Proto-Onkogenen der Ras-Familie. Es ist also sehr wahrscheinlich, dass es auch zur Aktivierung von anderen Genen kommt, die im MAP-Kinase-Signalweg vor

MEK liegen. Seit einiger Zeit ist bekannt, dass eine der drei Raf-Isoformen der Säugeriere, B-Raf, in zahlreichen menschlichen Tumoren, jedoch nicht in der Leber, häufig mutiert vorliegt. Betroffen ist hierbei fast ausschließlich die Kinasedomäne, sehr häufig speziell Codon 600 (Maus Codon 624). Punktmutation überführt hier einen Valin in einen Glutamatrest, dessen negative Ladung eine Phosphorylierung der Aktivierungsdomäne imitiert, was die Aktivität der Kinase stark erhöht.

In unserer Studie haben wir nun die Mutationshäufigkeiten in Ha-Ras und B-Raf in 82 Mauslebertumoren untersucht, die durch eine einmalige Gabe des Leberkarzinogens Diethylnitrosamin induziert wurden. Zur Analyse der Mutationen kamen hierbei denaturierende HPLC und Pyrosequenzierung zur Anwendung. Erstmals konnten wir zeigen, dass ca. 20% der untersuchten Lebertumoren aktivierende Valin → Glutamat-Mutationen in Codon 624 von B-Raf aufweisen. Ha-Ras lag zu ca. 50% in Codon 61 mutiert vor. Ha-Ras- und B-Raf-Mutationen traten nie gemeinsam auf, was dadurch erklärbar ist, dass beide Proteine in demselben Signalweg liegen. Insgesamt weisen also zwei Drittel der Lebertumoren in der Maus aktivierende Mutationen im MAP-Kinase-Signalweg auf, was im Gegensatz zu Befunden aus menschlichen hepatozellulären Karzinomen steht, die äußerst selten Mutationen in diesen Genen tragen. Diese Ergebnisse geben einen Hinweis auf molekulare Unterschiede in der Leberkrebsentstehung zwischen Mensch und Maus, was besonders für die Risikoeinschätzung von potenziell für den Menschen Krebs erzeugenden Stoffen von Bedeutung ist.

Korrespondenzadresse:

Maike Jaworski
Abteilung Toxikologie
Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Wilhelmstraße 56
D-72074 Tübingen
Tel.: 07071-29 75951

Lebenslauf:

Geboren 11.05.1979 in Ludwigsburg; Studium der Biochemie in Tübingen; **2000–2001** Wissenschaftliche Hilfskraft bei Prof. Dr. Nüsslein-Volhard, MPI für Entwicklungsbiologie, Tübingen; **2004** Diplomarbeit zum Thema „Bedeutung von p53, Ha-Ras und B-Raf bei der Hepatocarcinogenese in der Maus“ bei Prof. Dr. Michael Schwarz, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Tübingen.

