

Wnt-Genexpression im Mammakarzinommodell und in Tumor-assoziierten Makrophagen

Expression of Wnt genes in human breast cancer cell lines and tumor-associated macrophages

Zusammenfassung

English

The interaction between tumor and stromal cells plays an important role regarding tumor progression, invasiveness and metastatic spread of solid tumors like breast cancer. Coculture experiments with MCF-7 breast cancer cells and human macrophages have shown Wnt5a dependent enhanced invasiveness of MCF-7 breast cancer cells. Rh DKK-1 was able to inhibit this Wnt5a induced invasiveness. It has been unknown whether the triple-negative (TN) breast cancer cell line MDA-MB-231 and the Luminal-A breast cancer cell line MCF-7 express Wnt- and Wnt-associated genes differentially. Both the non-canonical Wnt ligands Wnt5a and Wnt5b and the Wnt-associated genes VEGF-A and PLAU-R showed to be higher expressed in MDA-MB-231 than in MCF-7 cells. Particularly the higher expression of Wnt5a and Wnt5b in MDA-MB-231 are extending the molecular characteristic of MDA-MB-231. In coculture experiments with MCF-7 cells and human macrophages there was a significant upregulation of Wnt5a, VEGF-A and PLAU-R after 24h. This result may lead to a better understanding of the mechanisms underlying macrophage induced invasiveness of breast cancer cell lines. Interestingly no significant regulation was observed when coculture was treated with rh DKK-1 making Dkk-1 a potential therapeutic agent.

Key words: Breast cancer, macrophages, Wnt5a, Wnt5b, Dkk-1, invasion

Deutsch:

Die Interaktion zwischen Tumorzellen und Stromazellen spielt eine wichtige Rolle für die lokale Tumorprogression, die Invasivität und Metastasierung von soliden Tumoren wie dem Mammakarzinom. Es ist bekannt, dass die Kokultivierung von MCF-7 Mammakarzinomzellen mit humanen Makrophagen zu einer Wnt5a abhängigen Invasivitätssteigerung der Mammakarzinomzellen führt, welche durch den Wnt-Antagonisten Dkk-1 verhindert werden kann. Unbekannt war, ob sich primär hoch invasive Mammakarzinomzellen wie etwa die tripe-negative (TN) Mammakarzinomzelllinie MDA-MB-231 und die schwach invasive Zelllinie MCF-7 hinsichtlich ihrer Expression von Wnt- und Wnt-abhängigen Genen unterscheiden. So zeigten sich sowohl die nicht-kanonischen Wnt-Liganden Wnt5a und Wnt5b als auch die Wnt-assoziierten Gene VEGF-A und PLAU-R in der MDA-MB-231 Zelllinie als deutlich höher exprimiert im Vergleich zu MCF-7. Insbesondere die Expressionsunterschiede von Wnt5a und Wnt5b waren zuvor unbekannt und erweitern die molekulare Charakteristik dieser Zelllinien. In Kokulturrexperimenten von MCF-7 Mammakarzinomzellen und humanen Makrophagen zeigte sich in dieser Arbeit eine signifikant höhere Expression von Wnt5a, VEGF-A und TNF- α in MCF-7 nach 24h. Dies ist ein weiterer Aspekt für die molekularen Mechanismen, welche zu einer Invasivitätssteigerung solider Tumore durch Tumor-assoziierte Makrophagen (TAM) führen können. Interessanterweise blieb diese Regulation unter Zugabe von rh

Dkk-1 aus, was eine wichtige Rolle von Dkk-1 möglicherweise auch aus therapeutischer Sicht nahelegt.

Schlagwörter: Mammakarzinom, Makrophagen, Wnt5a, Wnt5b, Invasivität