

**Abb. 1:** Wnt5a-knock-out (ko) Mäuse (-/-) besitzen blutgefüllte, zystische Lymphgefäße.

## Non-canonical WNT-signaling controls differentiation of lymphatics and extension lymphangiogenesis via RAC and JNK signaling

Grit Lutze, Anna Haarmann, Jules A. Demanou Toukam, Kerstin Buttler, Jörg Wilting, Jürgen Becker

Scientific Reports 2019; 9:4739

Juni 2019



Abteilung für Anatomie und Zellbiologie

Georg-August Universität Göttingen

### Der nicht-kanonische WNT Signalweg reguliert die Differenzierung und Extension von Lymphgefäßen

Von: Lutze G, Haarmann A, Demanou Toukam JA, Buttler K, Wilting J, Becker J

editiert von: Jörg Wilting (Göttingen) und Markus Kipp (Rostock)

#### Malformationen des Lymphgefäßsystems

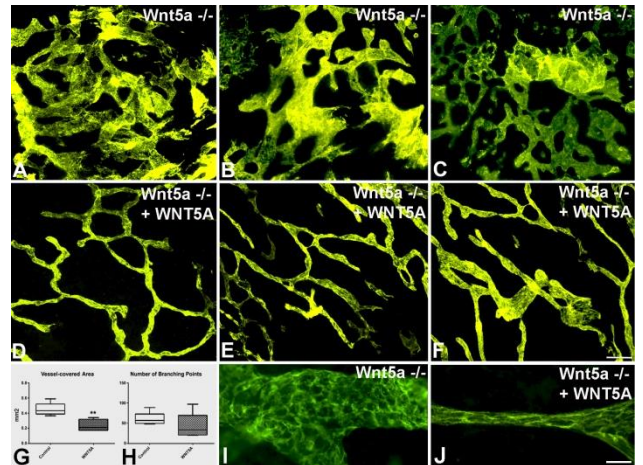
Die Anzahl der Kinder, die mit Malformationen des Lymphgefäßsystems geboren werden, ist nicht genau bekannt. Schätzungen ergeben, dass mindestens jedes 4000. Kind betroffen ist. In der Folge kommt es zu massiven Störungen des Immunsystems und chronischen Infektionen. Während die Proliferation von Lymphendothelzellen (LEZ) über den Wachstumsfaktor VEGF-C reguliert wird, ist über die Morphogenese (Gestaltung) und Differenzierung der Lymphgefäße wenig bekannt. Wir haben die Funktionen des sezernierten Signalmoleküls Wnt5a bei Mäusen und humanen LEZ untersucht. Mutationen des WNT5A Gens bewirken beim Menschen das Robinow-Syndrom.

#### WNT5A reguliert Differenzierung und Netzbildung

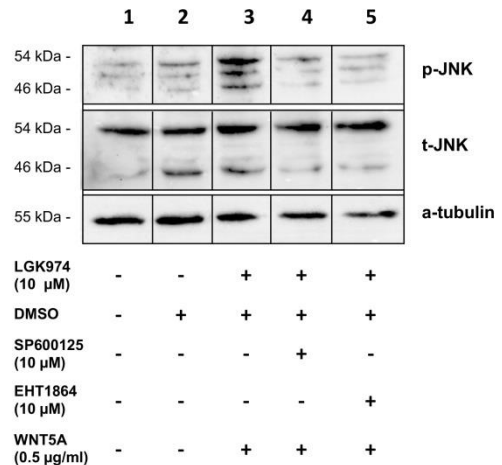
Unsere Untersuchungen zeigen, dass Wnt5a-ko-Mäuse (-/-) ein nicht funktionelles, zystisch erweitertes, oft blutgefülltes dermales Lymphgefäßsystem besitzen (Abb. 1), wohingegen heterozygote ko-Mäuse ein normales Netzwerk an Lymphgefäßen ausbilden. Wnt5a besitzt keinen Einfluss auf die Proliferation der LEZ *in vivo* und *in vitro*. TEM Untersuchungen zeigen, dass den LEZ der Wnt5a -/- Mäuse alle typischen Differenzierungsmerkmale (z.B. Klappenbildung) fehlen. Die *ex vivo* Applikation von WNT5A Protein auf die Haut von ED 15,5 Wnt5a -/- Mäusen induziert nach 48h die Entwicklung normalisierter Lymphgefäßnetzwerke und die Elongation der LEZ (Abb. 2). Bei humanen LEZ induziert WNT5A *in vitro* verbessertes ‚tube formation‘, beschleunigte Migration und transiente Phosphorylierung der ‚c-Jun terminal kinase‘ JNK. Inhibition von JNK und der RHO-GTPase RAC reduzieren die Migration der LEZ signifikant und hemmen die JNK Phosphorylierung (Abb. 3). Inhibition der Proteinkinase ROCK hat keinen Einfluss. Unsere Untersuchungen zeigen, dass der nicht-kanonische WNT Signalweg die Morphogenese der dermalen Lymphgefäße steuert. Ein therapeutischer Nutzen bei Lymphgefäßmalformationen bleibt zu untersuchen.

#### Weitere Informationen

Universitätsmedizin Göttingen, Zentrum Anatomie  
Abteilung für Anatomie und Zellbiologie  
Kreuzberggring 36  
D-37075 Göttingen  
[jorg.wilting@med.uni-goettingen.de](mailto:jorg.wilting@med.uni-goettingen.de)



**Abb. 2:** In Kulturen isolierter Haut von Wnt5a-ko-Mäusen (Embryonaltag 15,5) induziert Wnt5a nach 48h eine Netzbildung und Streckung der Lymphgefäße, sowie die Streckung der LEZ.



**Abb. 3:** Western-Blot Untersuchungen von LEZ Lysaten. WNT5A induziert nach 30 min. die Phosphorylierung (p) von JNK (Lane 3). Der JNK Inhibitor SP600125 hemmt die Phosphorylierung von JNK (Lane 4) genauso wie der RAC Inhibitor ETH1864 (Lane 5). Lane 1 und 2 zeigen Negativkontrollen.