

Das Antiepileptikum Phenobarbital gilt als Paradebeispiel eines nicht genotoxischen Kanzerogens, dessen tumorpromovierende Wirkung in der Leber von Nagern unumstritten ist, im Menschen aber als nicht gesichert gilt. Weniger bekannt ist jedoch die Tatsache, dass Phenobarbital in der Nagerleber selektiv nur bestimmte Tumor-Subtypen promoviert, während andere, durch charakteristische Proto-Onkogen-Mutationen und Genexpressionsmuster definierte Tumore, in ihrem Wachstum durch Phenobarbital gehemmt werden.

Dabei inhibiert Phenobarbital im *Apc*-KO-Mausmodell die Ausbildung von hepatozellulären Karzinomen, in denen eine starke Aktivierung des Wnt/ β -Catenin-Signalwegs vorliegt. Diesen Tumoren fehlt die Expression des Rezeptors CAR, der die meisten bekannten Wirkungen von Phenobarbital in der Leber vermittelt.

Durch *in vitro*-Experimente in CAR-defizienten Maus-Hepatoma-Zellen konnte gezeigt werden, dass Phenobarbital in der Lage ist, die cytosolischen β -Catenin-Spiegel und in der Folge die Signaltransduktion durch den Wnt/ β -Catenin-Signalweg deutlich zu reduzieren. Im Verlauf der Arbeit konnten eine Inhibition der mRNA-Expression von *Ctnnb1* (das Gen, das β -Catenin codiert) sowie eine Steigerung des proteasomalen oder Calpain-vermittelten Abbaus von β -Catenin als Erklärungen für die Abnahme des cytosolischen β -Catenin-Spiegels durch Phenobarbital ausgeschlossen werden, wobei allerdings erstmals die Auswirkungen von Phenobarbital auf die Transkription und Aktivität von Proteasen der Calpain-Familie beschrieben wurden. Stattdessen konnte eine Beteiligung der nicht-Rezeptor-Tyrosinkinase Src sowie des Epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors EGFR an der Regulation der β -Catenin-Spiegel von mit Phenobarbital behandelten Maus-Hepatoma-Zellen gezeigt werden. Analysen der Neusynthese des β -Catenin-Proteins ergaben, dass diese durch Phenobarbital gehemmt wurde.

Zusammen mit bereits veröffentlichten Daten, die zeigen, dass Src in der Lage ist, die Translation der *Ctnnb1*-mRNA zu inhibieren und die des Weiteren eine Hemmung des EGFR durch Phenobarbital beschreiben, ergibt sich somit ein Modell der Hemmung des Wnt/ β -Catenin-Signalwegs durch Phenobarbital als Konsequenz einer Phenobarbital-vermittelten Inhibition von EGFR und in der Folge Src, was wiederum zu einer verringerten Synthese von β -Catenin und damit zu erniedrigten β -Catenin-Protein-Spiegeln sowie letztlich zu einer verminderten Signaltransduktion durch den kanonischen Wnt/ β -Catenin-Signalweg führt.

Die Unterdrückung des Wnt-Signalwegs durch die hier beschriebenen CAR-unabhängigen Mechanismen kann zum Verständnis der in der Literatur beschriebenen paradoxen Effekte von Phenobarbital und der Selektion bestimmter hepatozellulärer Tumore beitragen.