

7 Ausblick

Aus den Befunden der vorliegenden Arbeit kann abgeleitet werden, dass die Tumorpromotion bei FAP-Patienten bereits vor der Entwicklung sichtbarer morphologischer Veränderungen einsetzt. Die Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit, *apc*-Gendeffekt-Träger und Träger anderer Keimbahnmutationen, die kolorektale Karzinome initiieren, frühzeitig zu identifizieren. Diesem Aspekt sollte bei der Erhebung von Familienanamnesen große Aufmerksamkeit gewidmet werden. In Verdachtsfällen sind entsprechende Mutationsanalysen indiziert. Es ist anzunehmen, dass diese Aussage auch für genetisch bedingte Tumore anderer Organe und Gewebe Bedeutung hat. Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstreichen die Notwendigkeit, die Tumörprävention so frühzeitig wie möglich einzuleiten, z. B. mit COX-Inhibitoren und RS III.

Im Rahmen weiterführender Untersuchungen wäre von Interesse, die Expressionsmuster der in der Gesamtstudie untersuchten Proteine in Kombination mit der genetischen Ausstattung der jeweiligen Zellen mittels Laser capture microdissection, und auch in Kombination mit der Analyse der intestinalen Mikroflora zu untersuchen. Das erscheint erfolgversprechend, da sich frühe pathologische Veränderungen im Saumepithel und den darunter liegenden Stromazellen manifestieren. Entsprechende Daten könnten tiefergehende Erkenntnisse über die Rolle der in dieser Arbeit untersuchten Enzyme im Prozess der Entdifferenzierung und Entzündung liefern und für die Entwicklung von Therapiekonzepten relevant sein. Des weiteren kann Aufschluss darüber erwartet werden, welche Begleitumstände die CED zu einer definierten Präkanzerose machen.

Ebenfalls wichtig für das Verständnis der Pathogenese und daraus ableitbaren therapeutischen Strategien ist die Abklärung der Anzahl von COX-Isoenzymen und ihrer spezifischen Funktion in den verschiedenen Zelltypen des Dickdarmes. Das gleiche trifft auch für die Isoenzyme der 15-LOX zu.

Aus der nachgewiesenen Co-Expression von COX-2, iNOS, GI-GPx und PKC- α an den Membranen des endoplasmatischen Retikulums leitet sich weiterhin die Frage nach ihrer wechselseitigen Beeinflussung und ihrer Bedeutung im Prozess der malignen Transformation bzw. chronischen Entzündung ab. Dieser Frage ist durch fundierte *in vitro* Untersuchungen an definierten Zellpopulationen nachzugehen.

Die Ausarbeitung einer Präventionsstrategie für kolorektale Erkrankungen durch orale Aufnahme von RS III verfolgt mehrere Ziele: Fermentation der RS III zu kurzkettigen Fettsäuren mit hoher Butyrat-Ausbeute, Optimierung des Butyrat-Angebotes für den Energiestoffwechsel der Kolonozyten, Stabilisierung der Barrierefunktion des Dickdarmes,

Stabilisierung der Zellzyklushomöostase, die Unterdrückung des Wachstums pathogener Mikroorganismen im Dickdarmlumen und die Hemmung der Bildung onkogen wirkender Verbindungen im Darmlumen. Außerdem stellt RS III eine nebenwirkungsfreie und kostengünstige Alternative zur medikamentösen Therapie dar.

Die Entwicklung von RS III für einen derartigen Einsatz ist in den zurückliegenden Jahren soweit optimiert worden, dass nahezu reine Präparate mit thermostabilen resistenten Strukturen, die sehr gut von Butyratbildnern fermentiert werden, herstellbar sind. Das bedeutet, dass die aufzunehmende Menge gering ist. Auf Grund der Resistenz der Strukturen erfolgt keinerlei Abbau im Dünndarm, so dass derartige RS-Präparate den Organismus nicht energetisch belasten und auch bei Diabetikern eingesetzt werden können.

Die vollständige Unterdrückung der kolorektalen Karzinogenese durch RS III im DMH-Modell und ihre protektive Wirkung im TNBS-Modell bestätigen die Richtigkeit des Konzeptes. Es konnte gezeigt werden, dass diese Effekte in den Modellen mit Veränderungen im Verteilungsmuster pathophysiologisch wichtiger Enzyme und Proteine einhergehen. Diese Befunde wären durch gezielte Untersuchungen der Veränderungen im Proliferations- und Apoptoseverhalten der Schleimhaut zu spezifizieren.

Des Weiteren war im TNBS-Modell eine veränderte Muzinbildung nach RS-Gabe zu beobachten. Wechselwirkungen zwischen Muzin-Zusammensetzung, intestinaler Mikroflora und Schleimhautintegrität ist im Folgenden weiter nachzugehen. Aufzuklären ist auch, wie die Zusammensetzung der intestinalen Mikroflora und deren Stoffwechselaktivität durch RS beeinflusst werden kann.

Weiterhin ist es erforderlich, den Langzeit-Einfluss von RS III auf die Remissionserhaltung und auf die Entwicklung CED-assoziierter Karzinome zu überprüfen.

Zur Vorbereitung des klinischen Einsatzes von RS III bei Risikogruppen wurde eine kleine Pilotstudie mit CU-Patienten aufgenommen. Erste Ergebnisse ermutigen, diese Studie zu erweitern und über einen längeren Zeitraum zu verfolgen.

Klinische kontrollierte Studien mit RS III an definierten Patientenkollektiven sollten zusätzlich durch Untersuchungen der SCFA-, Gallensäuren- und Muzin-Zusammensetzung sowie durch eine *in situ* Analyse der Mikroflora begleitet werden. Die Ergebnisse der systematischen immunhistochemischen Analyse zu Vorkommen, Lokalisation und experimenteller Beeinflussbarkeit spezifischer krankheitsrelevanter Parameter könnte ein Ausgangspunkt für eine künftige morpho-funktionelle Untersetzung von Ernährungsversuchen sein.