

3.3 Zusammenfassung und Diskussion

Der PBR wird von allen drei untersuchten gastrointestinalen Tumorentitäten (Kolonrektum, Ösophagus und Leber) exprimiert. Im Gegensatz zu Brustkrebs, wo PBR neben seiner mitochondrialen Lokalisation auch nukleär detektiert wurde (Hardwick et al., 1999), ist der PBR in kolorektalen, ösophagealen und hepatozellulären Karzinomen ausschließlich in den Mitochondrien lokalisiert (siehe 3.2.1 – 3.2.3).

Die häufige Überexpression von PBR in kolorektalen Tumoren (siehe 2.2.1) qualifiziert PBR als mögliches Zielprotein einer tumorspezifischen Therapie. Um zu untersuchen, ob sich dieser Ansatz auf andere gastrointestinale Tumorentitäten übertragen lässt, wurde die PBR Expression in ösophagealen und hepatozellulären Tumoren untersucht. In 30 % der Ösophaguskarzinome und 34 % der hepatozellulären Karzinomen ist der PBR überexprimiert, 1/3 dieser Patienten würden demnach möglicherweise auf eine PBR-basierte Tumorthherapie ansprechen. Diese Arbeiten zeigen, dass PBR Liganden in allen drei untersuchten Tumorentitäten antineoplastische Wirkungen haben. Die PBR Liganden FGIN-1-27 und PK 11195 verminderten das Wachstum verschiedener kolorektaler, ösophagealer und hepatozellulärer Zelllinien in vergleichbaren Konzentrationen (Tabelle 1).

	IC ₅₀ (µM)	
	FGIN-1-27	PK 11195
Kolorektale Zelllinien		
HT-29	14 ± 2	58 ± 9
LS174T	16 ± 2	49 ± 4
Colo320 DM	19 ± 1	53 ± 4
Ösophageale Zelllinien		
Kyse-140	24 ± 5	56 ± 7
OE-33	23 ± 10	70 ± 6
Hepatozelluläre Zelllinien		
HepG2	20 ± 2	55 ± 3
Huh-7	20 ± 3	43 ± 4

Tabelle 1: Wachstumsinhibitorische Effekte der PBR Liganden auf kolorektale, ösophageale und hepatozelluläre Tumorzellen

Die antiproliferative Effekte der PBR Liganden waren sowohl durch einen Arrest im Zellzyklus als auch durch Induktion von Apoptose gekennzeichnet. Bei allen Tumorentitäten lösten PBR Liganden Apoptose und einen Arrest in der G1/G0 Phase des Zellzyklus aus. Für kolorektale und ösophageale Karzinome wurden die apoptoseinduzierenden Wirkungen auf Primärzellkulturebene bestätigt. Diese Daten lassen darauf schließen, dass in kolorektalen, ösophagealen und Leberkarzinomzellen PBR ähnliche Signalwege aktivieren.

Versuche mit Cyclosporin A, welches die Öffnung der *permeability transition pore* blockiert, haben gezeigt, dass die Induktion von Apoptose durch den PBR Liganden FGIN-1-27 mitochondrienabhängig ist. Cyclosporin A verminderte den durch FGIN-1-27 ausgelösten Abfall des mitochondrialen Membranpotentials, nachfolgende Aktivierung der Caspase-3 und DNA-Fragmentierung (siehe 3.2.2). Die Öffnung der *permeability transition pore* und der damit einhergehende Abfall des mitochondrialen Membranpotentials ist also eine Voraussetzung der FGIN-1-27 induzierten Apoptose. In ösophagealen und kolorektalen Karzinomzellen wurde jedoch eine PK 11195-induzierte Apoptoseinduktion

unabhängig von einer Veränderung des mitochondrialen Membranpotentials beobachtet. Die zugrunde liegenden Signalwege der PBR-Liganden induzierten Apoptose werden genauer in Kapitel 4 beschrieben (siehe 4.2.4). Das Verständnis dieser Signalwege ist essentiell, um die Anwendung von PBR Liganden allein oder in Kombination mit antineoplastischen Agenzien als mögliche Therapieansätze zu etablieren.