

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Phenylaminoalkohol-Derivate *D-erythro-2-(N-Myristoylamino)-1-phenyl-1-propanol* (D-e-MAPP), *L-erythro-2-(N-Myristoylamino)-1-phenyl-1-propanol* (L-e-MAPP) und das neu synthetisierte Analogon *D-threo-2-(N-Myristoylamino)-1-(4-nitrophenyl)-1,3-propandiol* (D-NMAPPD bzw. B13) im Hinblick auf ihre biologischen und biochemischen Wirkungen in HaCaT-Keratinocyten untersucht. Kürzlichen Veröffentlichungen zufolge führte D-e-MAPP in HL-60 Zellen durch Inhibition der alkalischen Ceramidase zu intrazellulärem Ceramid-Anstieg und nachfolgender Zellwachstumshemmung. Wir hingegen konnten für HaCaT-Keratinocyten zeigen, daß D-e-MAPP und B13 die saure Ceramidase inhibieren, wobei B13 den stärksten Inhibitor darstellt und L-e-MAPP keinen signifikanten Effekt hat. Die alkalische Ceramidase wurde durch keines der drei Derivate beeinflusst. Es konnte ein Anstieg des intrazellulären Ceramid-Gehalts in direkter Proportionalität zum Grad der Ceramidase-Inhibition gemessen werden, gefolgt durch zeit- und konzentrationsabhängige Apoptose und Proliferationshemmung der Zellen, wie dies auch für die Behandlung mit exogen gegebenen Ceramiden beschrieben wurde. Die Apoptose-Induktion durch B13 konnte durch Bcl-2-Überexpression der Zellen nahezu vollständig antagonisiert werden, implizierend, daß das durch saure Ceramidase-Inhibition generierte Ceramid seine Wirkung über mitochondriale Cytochrom *c*-Freisetzung mit nachfolgender Caspasen-Aktivierung und Apoptose entfaltet. Apoptose-Induktion und Proliferationshemmung waren, ähnlich den biochemischen Effekten, bei B13 am stärksten zu verzeichnen. Eine gewisse Stereospezifität –nur die D-Stereoisomere, nicht das L-Stereoisomer führte zu den beobachteten Effekten– könnte neben anderen strukturellen Besonderheiten (1-Hydroxyl-Gruppe von B13 an einer dem Ceramid gleichen Position) wichtig für die Substraterkennung bzw. Bindungsfähigkeit der Ceramidase sein und somit die biologische Funktionalität beeinflussen. Wir konnten in HaCaT-Keratinocyten demonstrieren, daß sich der endogene Ceramid-Spiegel durch Beeinflussung der sauren Ceramidase modulieren läßt und von wichtigen biologischen Konsequenzen begleitet wird. Dies hebt die saure Ceramidase neben ihrer Funktion des lysosomalen Abbaus von Sphingolipiden als eines der Schlüssel-Enzyme des Ceramid-

Stoffwechsels und somit zellulärer Signaltransduktionsmechanismen hervor. Die untersuchten Ceramidase-Inhibitoren könnten eine neue Substanzklasse für die Therapie von sowohl benignen hyperproliferativen Hautkrankheiten, wie der *Psoriasis vulgaris*, als auch von malignen Hautkrankheiten, z.B. des Basalzell- oder Plattenepithelkarzinoms darstellen.