

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie der malignen Tumorerkrankungen

In den Todesursachenstatistiken industrialisierter Länder stehen Krebserkrankungen nach den kardiovaskulären Erkrankungen seit Jahrzehnten an zweiter Stelle. Die Inzidenz maligner Tumorerkrankungen wurde anhand von Daten, die bis zum Jahr 2000 durch die bevölkerungsbezogenen Krebsregister in Deutschland erhoben wurden, auf ca. 200 000 Fälle pro Jahr für die männliche Bevölkerung und ca. 194 700 Fälle pro Jahr für die weibliche Bevölkerung geschätzt (1). In den USA wird von einer geschätzten Gesamtinzidenz von 1 399 790 für beide Geschlechter für das Jahr 2006 ausgegangen (2). Damit machen die Krebserkrankungen im Jahr 2005 hier ca. 23% der Gesamttodesfälle aus. Während die Mortalität an kardiovaskulären Erkrankungen in den letzten Jahrzehnten stetig abnahm, blieb die Mortalität der malignen Tumorerkrankungen trotz aller Anstrengungen in Forschung und Therapie im gleichen Zeitraum nahezu unverändert. Dieser Trend wird verdeutlicht durch Zahlen aus den USA, wo für die unter 85 jährigen von 1975 bis 2002 von einer Verminderung der Todesrate an kardiovaskulären Erkrankungen von ca. 320 Fällen auf ca. 160 Fälle pro Jahr pro 100 000 Einwohner ausgegangen wird, während die Todesrate durch Krebserkrankungen im gleichen Zeitraum mit ca. 180 Fällen pro Jahr pro 100 000 Einwohner nahezu konstant blieb. Für die über 85 jährigen sank die Inzidenz der kardivaskulären Erkrankungen im entsprechenden Zeitraum von ca. 7500 Fällen auf ca. 6600 Fälle pro Jahr pro 100 000 Einwohner. Auch in dieser Altersgruppe blieb im gleichen Zeitraum die Todesrate durch maligne Tumorerkrankungen mit ca. 1600 Fällen pro Jahr pro 100 000 Einwohner nahezu konstant (2).

In der Gruppe der malignen Tumorerkrankungen spielen die epithelialen Tumoren, die Karzinome, in beiden Geschlechtern eine herausragende Rolle. Bis zum Jahr 2000 entfielen für die männliche deutsche Bevölkerung die Mehrzahl der tödlichen Krebserkrankungen auf Malignome der Lunge (26,8%) des Darms (12,5%), der Prostata (10,2%), des Magens (6,3%), des Pankreas (5,2%) und der Niere (3,6%). Bei Frauen war der Hauptanteil der Krebstodesfälle auf Tumorerkrankungen der Brustdrüse (17,8%) des Darms (15,3%), der Lunge (9,8%), des Pankreas (6,3%), des Magens (6,2%) und der Ovarien (6,1%) zurückzuführen (1). Eine zumindest ähnliche Verteilung der häufigsten zum Tode führenden Tumoren wird auch aus den USA berichtet (2), während sich in einigen industrialisierten asiatischen Ländern zum Teil deutliche Unterschiede in Inzidenz und Mortalität in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation finden. So spielen in Japan beispielsweise nach wie

vor maligne Tumorerkrankungen des Magens mit einem geschätzten Anteil von 20,7% an der Gesamtinzidenz maligner Tumorerkrankungen für das Jahr 1997 eine deutlich größere Rolle als in westlichen industrialisierten Ländern (3).

1.2. Klassische Behandlungsstrategien maligner Tumoren

Während, wie bereits eingangs erwähnt, alle Forschungs- und Behandlungserfolge der letzten Jahrzehnte nicht zu einem Rückgang der Gesamtmortalität von malignen Tumorerkrankungen geführt haben, so sind doch für einige selektierte Tumorentitäten erhebliche Fortschritte erzielt worden.

Prinzipiell fußt die Behandlung maligner Tumoren nach wie vor auf drei Säulen, der chirurgischen Behandlung, der Strahlentherapie sowie der adjuvanten/neoadjuvanten oder alleinigen Chemotherapie. Grundsätzlich gilt jedoch das Diktum, dass abgesehen von sehr wenigen Ausnahmen eine vollständige Heilung lediglich unter Einbeziehung radikaler chirurgischer Maßnahmen erreicht werden kann. Dies gilt für alle hier im Einzelnen genannten Krebserkrankungen.

Die in den vorliegenden Studien untersuchten Entitäten wurden vornehmlich unter dem Kriterium der Häufigkeit des Auftretens beziehungsweise der klinischen Relevanz ausgewählt.

Im Folgenden wird der Status quo der Tumorbehandlung der Karzinome, mit denen sich die vorliegende Arbeit schwerpunktmäßig beschäftigt, kurz vorgestellt.

Das Mammakarzinom gehört zu den Tumorerkrankungen, für die große Fortschritte vor allem in der Früherkennung, aber auch in der adjuvanten/neoadjuvanten und palliativen Chemotherapie gemacht wurden, dennoch erbrachte der medizinische Fortschritt auch für diese Entität lediglich einen moderaten Abfall der Mortalität in den letzten 10 Jahren. Darüber hinaus stellt die Erkrankung an einem Mammakarzinom selbst für solche Patientinnen mit lediglich moderatem Risiko eines Fortschreitens der Erkrankung und mit guter Prognose eine erhebliche psychische Belastung dar. Chirurgische Therapie, Bestrahlung, hormonelle Therapie und Chemotherapie bilden die Eckpfeiler der Behandlung dieser Tumorentität (4), wobei neben der herausragenden Bedeutung adäquater chirurgischer Maßnahmen vor allem der neuartigen, so genannten gezielten Chemotherapie („targeted therapy“) im Sinne einer Blockade der Tyrosinrezeptorkinase erbB2/Her2- durch Antikörper, eine immer größere Bedeutung in kurativer Therapie und Palliation zufällt. Eine nähere Erörterung dieses Themenkomplexes folgt später in dieser Einleitung.

Anders stellt sich die aktuelle Situation für das Ovarialkarzinom dar. Da dieser Tumor in der Regel erst in fortgeschrittenen, nicht mehr organbegrenzten Tumorstadien erkannt wird, ist zumeist eine kurative Behandlung nicht mehr möglich (5). Verschiedene, meist zunächst Platin-basierte Chemotherapieregime in Kombination mit wiederholter tumorreduktiver Chirurgie führen dennoch häufig zu einer deutlichen Lebensverlängerung der jedoch oftmals leider noch relativ jungen Patientinnen.

Für das Prostratakarzinom gilt, dass Strahlentherapie und/oder chirurgische Therapie im Sinne einer radikalen Prostatovesikuloektomie mit pelviner Lymphadenektomie, teilweise in Kombination mit hormoneller Therapie bei organbegrenzten Tumoren, zu einer Heilung oder zumindest zu einer deutlichen Lebensverlängerung bei dem größten Teil der zumeist alten Patienten führen (6). Dies gilt nicht für solche Patienten mit weit fortgeschrittenem lokalem Tumorwachstum und/oder Fernmetastasen, für die ein kurativer Therapieansatz nicht mehr möglich ist. Diese Patienten erhalten unterschiedliche Kombinationen aus Bestrahlung und/oder hormoneller Therapie sowie Chemotherapie zur Eindämmung unkontrollierten, destruierenden Tumorwachstums vor allem im Bereich von Wirbelkörpermetastasen.

Für die Karzinome des Kolons besteht mittels radikaler Chirurgie in Frühstadien häufig noch Aussicht auf eine kurative Behandlung. Die chirurgische Therapie wird in einigen Fällen begleitet von einer Kombination aus lokaler Bestrahlung (vor allem Rektum) und adjuvanter/neoadjuvanter Chemotherapie in der Regel mittels 5-Fluorouracil und Levamisol (7). Auch für diese Tumorentität gibt es neue Behandlungsansätze aus dem Feld der gezielten Chemotherapie, gerichtet gegen den EGF-Rezeptor (8). Jedoch gilt auch für diese Tumorentität, dass Patienten mit fortgeschrittenem lokalem Befund und/oder Fernmetastasen, trotz aller Erfolge im Bereich der Metastasen Chirurgie, nur zu einem sehr kleinen Teil kurativ behandelt werden können.

Das Magenkarzinom ist im Frühstadium durch Gastrektomie mit begleitender adjuvanter Chemotherapie heilbar. Für Patienten jedoch, die fortgeschrittene Tumorstadien aufweisen, erscheinen die zurzeit existierenden Therapieoptionen nur sehr eingeschränkt erfolgreich, was auf die relative Ineffektivität von Radio-/und Chemotherapie in dieser Tumorentität zurückzuführen ist, diese Patienten versterben in den allermeisten Fällen innerhalb eines Jahres (9).

Das Pankreaskarzinom ist in der Gruppe der hier vorgestellten Tumoren das Malignom mit der schlechtesten Gesamtprognose. Für diese Tumorentität entspricht die Inzidenz annähernd der Mortalität. Alle bis dato bekannten Radio-/Chemotherapieansätze führen lediglich zu einer geringen bis moderaten Lebensverlängerung der Patienten (10). Auch radikale

chirurgische Verfahren bei lokal begrenzten Tumorstadien führen in den wenigsten Fällen zu einer Heilung. Das Gros der Patienten verstirbt innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung.

1.3. Neue Ansätze im Bereich der Chemotherapie

Durch die sich rasch entwickelnden Methodiken im Bereich der molekularen Tumorforschung war es in den letzten Jahren möglich, einen tieferen Einblick in die Mechanismen zu gewinnen, die zu einer malignen Entartung der Zelle und damit zur Tumorentstehung führen. Darüber hinaus wurden die molekularen Charakteristika einer Krebszelle näher definiert und in Gruppen zusammengefasst. Hannahan und Weinberg (11) beschreiben diese molekularen Tumorzellalterationen in ihrer richtungweisenden Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2000 als: Selbstversorgung mit Wachstumssignalen, fehlende Sensitivität für wachstumshemmende Signale, Vermeidung von Apoptose, Kontrolle der Angiogenese, unendliches replikatives Potential und Fähigkeit zur Invasion und Metastasenbildung. Zusammengenommen bewirken diese veränderten Zelleigenschaften häufig eine ausgeprägte, für Tumoren charakteristische Deregulation der mitotischen Aktivität.

Die zunehmend präzise, inhaltlich-funktionelle Definition dieser veränderten Zelleigenschaften führte in den letzten Jahren dazu, dass verstärkte Anstrengungen unternommen wurden, den rein „empirischen“ Ansatz der Chemotherapieentwicklung zu verlassen und sich gezielt auf die Hemmung solcher Proteine und Proteingruppen zu konzentrieren, die in der Signaltransduktion der genannten alterierten Zelleigenschaften eine herausragende Rolle spielen. Dieser neue Ansatz der Chemotherapie wurde unter dem Namen „targeted therapy“ oder „zielgerichtete Chemotherapie“ bekannt. Die Hemmung von speziellen Proteinen und Proteingruppen kann dabei beispielsweise durch kleine chemische Moleküle (so genannte „small molecules“) oder durch Antikörper erfolgen, auch einige RNA-inhibierende Methodiken befinden sich in Erprobung.

In den letzten Jahren feierte dieser neue Zweig der Chemotherapieforschung bereits überzeugende Erfolge. So ist eine gezielte Hemmung der Rezeptortyrosinkinase erbB2/Her2 mittels Antikörpern (Trastuzumab) aus der Behandlung des Mammakarzinoms nicht mehr wegzudenken (12), auch die Hemmung der Rezeptortyrosinkinase Kit mittels eines kleinen chemischen Moleküls (Imatinib) eröffnete in der Behandlung von Leukämien (13) und gastrointestinalen Stromatumoren (14) neue Perspektiven. Schließlich sind Antikörper (Cetuximab) und kleine chemische Moleküle (Gefitinib) zur Hemmung des EGF-Rezeptors

seit kurzem zur Kombinationsbehandlung des fortgeschrittenen Kolonkarzinoms (8) und des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (15) zugelassen. Das Beispiel der EGF-Rezeptorhemmer verdeutlicht jedoch auch, dass eine eingehende Analyse der zu behandelnden Tumoren im Hinblick auf Expression, Mutationsstatus und biologische Bedeutung des auszuschaltenden Zielproteins vor der klinischen Erprobung neuer Medikamente dringend notwendig ist (16), um die Kosten der Entwicklung in vertretbarem Rahmen zu halten und nicht mögliche Behandlungseffekte aufgrund falscher Patientenauswahl zu übersehen und schließlich um eine zusätzliche Schädigung der Patienten durch unnötige und unwirksame Behandlung zu vermeiden.

1.4. Die Familie der Polokinasen

Die ersten Vertreter dieser Familie von Serin/Threoninkinasen wurden in *Drosophila melanogaster* (*Polo*) (17,18) und *Saccharomyces cerevisiae* (*cdc5*) (19) Mutanten beschrieben, die nicht in der Lage waren, eine geordnete mitotische Zellteilung durchzuführen. In den Folgejahren schloss sich die Entdeckung einer variablen Anzahl von Polo-Homologa in unterschiedlichsten Organismen wie Bakterien, Hefen, Mäusen und Menschen an (20,21). Bei den Polokinasen handelt es sich um in Eukaryonten hochkonservierte Proteine.

Die Familie der humanen Polokinasen besteht zurzeit aus drei klassischen Vertretern, die zunächst mit den Namen PLK (Polo-like kinase), SNK (serum-inducible kinase) und FNK (fibroblast-growth-factor-inducible kinase) benannt wurden, jedoch in der aktuellen Literatur unter den Namen PLK1, PLK2 und PLK3 firmieren (22-28). Die Isoenzyme dieser Proteinfamilie teilen eine verwandte katalytische Domäne am aminoterminalen Ende der Proteine sowie charakteristische, repetitive Sequenzmotive, die so genannten Poloboxen, nahe des carboxyterminalen Endes der Proteine. Die Funktion der Polobox beinhaltet vor allem die Sicherstellung der subzellulären Lokalisation der Proteine im Bereich mitotisch relevanter Strukturen der Zelle (29). Ein vierter Vertreter der Familie der Polokinasen wurde vor einiger Zeit beschrieben (30,31) und als SAK (Snk actin kinase) bzw. PLK4 benannt (32). Dieses Protein weist im Gegensatz zu den genannten Isoformen lediglich eine Polobox auf.

1.5. Funktion der Polokinasen

Da sich die funktionelle molekulare „*Polo*“-Forschung der letzten Jahre vornehmlich auf die PLK1 konzentrierte, ist deren Funktion gut charakterisiert, während nur spärliche und teilweise widersprüchlich Daten zu weiteren PLK-Isoformen vorliegen.

Man weiß heute, dass PLK1 die Rolle eines zentralen essentiellen Zellzyklusregulators sowohl nicht transformierter als auch maligne transformierter Zellen innehat (33,34,35). Die Expression von PLK1 in der Zellkultur steigt in der S-Phase an und erreicht ihren Gipfel zur G2/M Phase. In G2/M erreicht auch die Kinaseaktivität des Proteins ein Maximum. PLK1 greift mittels seiner Funktion als Kinase regulierend in alle Phasen der Mitose ein (Abbildung 1). So phosphoryliert PLK1 *cdc25C* (36,37,38,39) und *cyclinB1* (40), was in Konsequenz zu einer Translokation des *cdc2/cyclinB1*-Komplexes in den Nukleus führt, ein Vorgang, der für den Eintritt einer Zelle in die Prophase der Zellteilung zwingend notwendig ist. Weiterhin spielt PLK1 bei der Reifung von Zentrosomen (41,42,43), der bipolaren Spindelausbildung (44) und der Zerstörung der so genannten Kohesine („*cohesins*“) eine zentrale Rolle (45). Später in der Mitose reguliert PLK1 die Aktivierung von Komponenten des so genannten Anaphase-induzierenden Komplexes (APC) (46,47) und greift schließlich regulierend in die Zytokinese der Zelle ein (48,49,50). Weiterhin spielt PLK1 in der Interaktion von DNA-Schädigung und Mitoseregulation eine wichtige Rolle (51,52).

Daten zur Funktion der PLK3 sind spärlich und teilweise widersprüchlich. Einige Autoren postulieren analog zur PLK1 eine Akkumulation von Protein und einen Aktivitätsgipfel in der späten S-Phase und in G2/M (53,54), während in anderen Arbeiten keine Veränderung der Proteinexpression und des Phosphorylierungsstatus im Verlauf des Zellzyklus beobachtet werden konnte (55).

In *Saccharomyces cerevisiae* ließ sich sowohl mittels PLK3 als auch mittels PLK1 eine *Cdc5* (das *Polo*-Homolog dieser Spezies) temperatursensitive Mutation funktionell antagonisieren, was auf eine Überlappung der Funktion beider Isoformen hindeutet (53).

Weiterhin zeigt PLK3 ähnlich wie PLK1 eine Assoziation mit dem Spindelapparat (56,57,58). PLK3 phosphoryliert analog zu PLK1 ebenfalls *cdc25C*, jedoch scheint die Phosphorylierung in unterschiedlichen Zellsystemen und möglicherweise abhängig von der subzellulären Lokalisation entweder aktivierende (59) oder inaktivierende (60) Wirkung auf das Protein zu haben. Die funktionellen Implikationen der weiteren PLK-Isoformen werden hier nicht im

Detail erwähnt, da die nachfolgende Arbeit sich lediglich mit den Isoformen PLK1 und PLK3 beschäftigt.

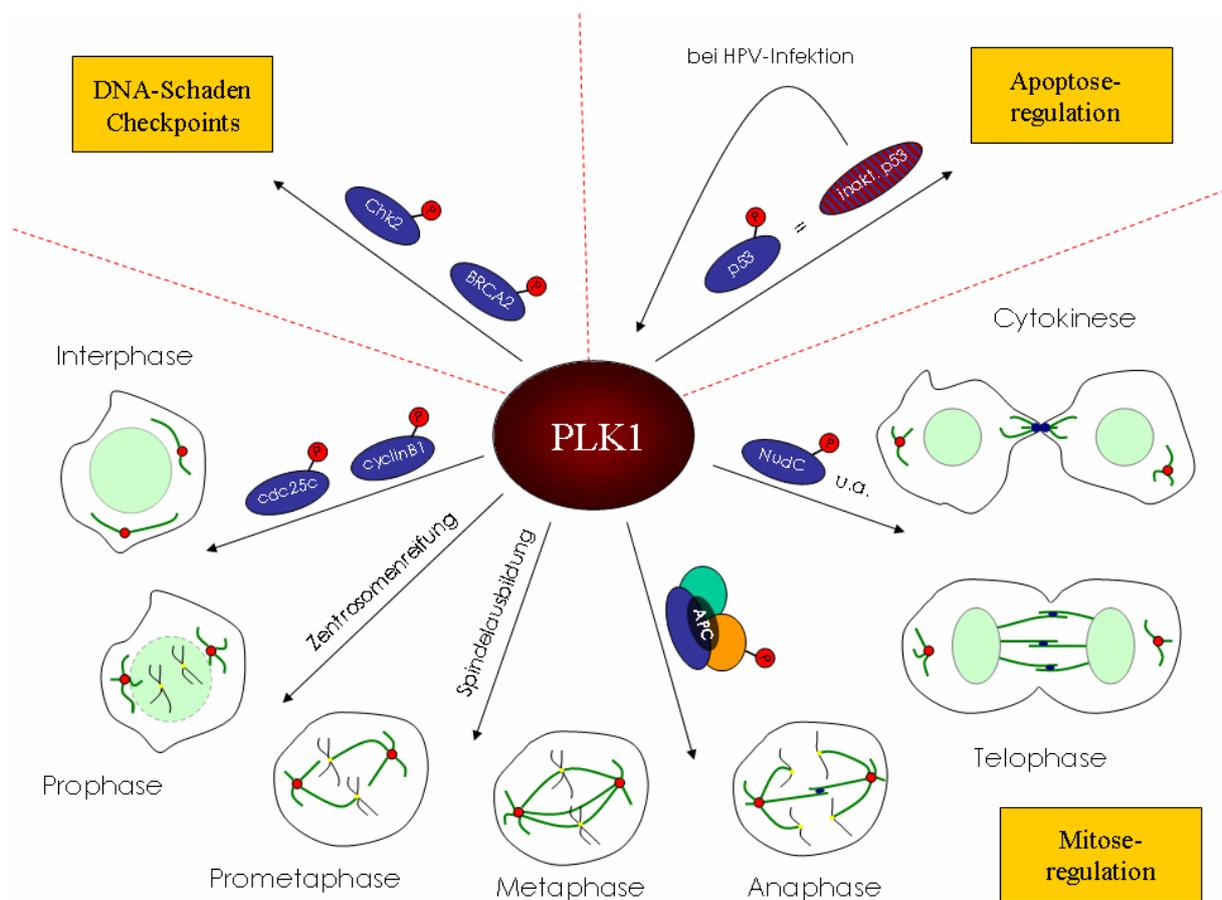


Abbildung 1: Darstellung einiger Funktionen der am besten untersuchten Polokinase-Isoform PLK1 (angelehnt an 33). Eine detaillierte Beschreibung der dargestellten Funktionen findet sich im Text.

1.6. Polokinasen und Oncogenese

Nachdem die herausragende Rolle der Proteine dieser Familie in der Zellzyklusregulation erkannt war, fokussierte sich das Forschungsinteresse zunehmend auf die Rolle dieser Proteine in der Krebsentstehung und Krebsentwicklung (61,62).

In Hefen (44) und Drosophila (63) konnte sowohl durch Ausschaltung als auch durch Überexpression der Polo-Homologa der entsprechenden Spezies gezeigt werden, dass die intakte Ausbildung einer bipolaren, mitotischen Spindel zwingend die Anwesenheit einer physiologischen Menge an funktionsfähiger Polokinase erfordert. Die entsprechend behandelten Zellen entwickelten mono- und multipolare, abnorme Mitosespindeln und in

einigen Zellen kam es zu einem Zellzyklusarrest in einem metaphasenahen Stadium der Zellteilung. Ähnliche Ergebnisse konnten auch in HeLa-Zellen mittels Injektion von Antikörpern, gerichtet gegen PLK1, erzielt werden (41). Weiterhin ist bekannt, dass der intakte zentrosomale Teilungszyklus einer Zelle ebenfalls auf einer intakten Funktion von PLK1 und wohl auch PLK3 fußt (41,58). Diese PLK-Funktionen sind insofern für die Krebsentstehung von Interesse, als bekannt ist, dass eine zentrosomale Dysregulation ebenso wie Störungen im Bereich der Mitosespindel zu Aneuploidie und genetischer Instabilität führen können, beides typische Eigenschaften einer Krebszelle.

Darüber hinaus bewirkt eine ektope Expression von aktiver PLK1 in U2OS Osteosarkom-Zellen eine Aufhebung des G2-Blocks, der nach DNA-Schädigung eintritt (51).

Smith und Coautoren konnten in einem wichtigen Experiment zeigen, dass eine Überexpression muriner PLK1 in NIH3T3-Zellen zu einem transformierten Phänotyp dieser Zelllinie führt, dadurch verdeutlicht, dass die behandelten Zellen sowohl in der Lage waren Kolonien in Soft-Agar als auch Tumoren in Nacktmäusen zu bilden (64). Passend zu diesen Ergebnissen konnten van Vugt und Kollegen anhand von U2OS-Zellen nachweisen, dass eine Depletion der PLK1 in dieser Zelllinie zu einem Verlust der Fähigkeit dieser Zellen führt, Kolonien auszubilden (65).

Ein weiteres interessantes Funktionsfeld der PLK1 ist die Interaktion der Kinase mit p53. PLK1 phosphoryliert p53 *in vitro* (66) und bindet physikalisch im Bereich der DNA-Bindungsregion des Proteins. Expression von PLK1 und p53 in der p53 defizienten Lungenkarzinomzelllinie H1299 führt zu einem Verlust der p53 vermittelten Expression von p21^{Waf1}, mdm2 und Bax, während eine Kinase-defiziente Mutante von PLK1 diesen Effekt nicht vermittelt. Die Autoren schlossen, dass PLK1 die proapoptotische Funktion von p53 inhibieren kann (67). Passend zu diesen Ergebnissen konnten Liu und Erikson zeigen, dass eine Depletion der PLK1 zu einer Erhöhung der Stabilität der p53-Aktivität führt (68). Für PLK3 hingegen wurde eine durch Phosphorylierung vermittelte Erhöhung der Stabilität von p53 postuliert (66).

Eine weitere Implikation der PLK1 in der Oncogenese ergab sich aus Studien von Pratel und Coautoren sowie Incassati und Coautoren, die zeigen konnten, dass die Überexpression der E6/E7-Genprodukte des humanen Papillomavirus 16 in humanen Keratinozyten in der Lage ist einen durch Nocodazol oder Adriamycin hervorgerufenen Zellzyklusarrest zu umgehen und dass dieser Effekt einhergeht mit p53-Funktionsverlust, der Ausbildung einer Tetraploidie und mit einer aberranten Überexpression von PLK1. Weiterhin konnten die Autoren belegen dass die Überexpression von PLK1 in Konsequenz des p53-Verlustes

zustande kommt und in der Folge zur Ausbildung der keratinozytären Tetraploidie führt (69,70).

Ein weiteres Feld der Interaktion von Polokinasen und Oncogenese betrifft die Wechselwirkungen von Proteinen dieser Familie mit Tumorsupressorproteinen, die in die Zykluskontrolle von Tumorzellen nach DNA-Schädigung involviert sind.

So ergaben Studien, dass PLK1 BRCA2 (71,72) und Chk2 (73) phosphoryliert. Die Phosphorylierung von BRCA2 führt zur Dissoziation eines Multiproteinkomplexes, der den verfrühten Eintritt in die Mitose beispielsweise nach DNA-Schädigung verhindert (71), der Effekt der Chk2-Phosphorylierung durch PLK1 ist noch nicht ausreichend untersucht. Auch PLK3 ist in der Lage, Chk2 zu phosphorylieren, die Phosphorylierung soll einen stabilisierenden Effekt auf die Aktivität der Kinase in Folge eines DNA-Schadens haben (55). Für PLK1 konnte des Weiteren gezeigt werden, dass im Rahmen einer DNA-Schädigung eine Inhibition von PLK1 durch die Aktivität der Tumorsuppressoren ATM/ATR vermittelt wird (74), während andere Autoren auch von einer PLK1-Aktivitätsinhibition als Folge eines DNA-Schadens berichten, die unabhängig von ATM/ATR verlaufen soll (75). Gegensätzliche Ergebnisse erbrachte eine Studie für PLK3, nach der PLK3 von ATM phosphoryliert und aktiviert wird (66). Abschließend sei für PLK1 noch eine Studie von Gunawardena und Coautoren erwähnt, in der die Autoren berichten, dass die PLK1-Promotoraktivität über den Retinoblastoma-Signaltransduktionsweg inhibiert werden kann (76).

Eine weitere interessante, hypothetische Rolle der PLK3-Isoform im Rahmen der Oncogenese ergab sich aus einer Studie von Holtrich und Coautoren, in der nachgewiesen wurde, dass PLK3 in adhärenenten, versus nicht-adhärenenten Makrophagen überexprimiert wird (27), was auf eine mögliche Rolle des Proteins bei der Zelladhäsion, ebenfalls ein zentrales Feld der zellulären oncogenen Transformation, hindeuten könnte.

1.7. Polokinasen und Chemotherapie

Aus den hier vorgestellten funktionellen Ergebnissen der PLK-Forschung wird deutlich, dass eine Hemmung der PLK-Expression in humanen Tumoren möglicherweise therapeutisch sinnvoll sein könnte. Diesbezüglich liegen einige weitere Hinweise vor. So konnte, wie bereits weiter oben erwähnt, gezeigt werden, dass eine Hemmung der PLK1 in der Osteosarkomzelllinie U2OS deren Fähigkeit, Kolonien zu bilden, zerstört (65). In der gleichen Zelllinie konnte unter Verwendung von dominant-negativer (dn)-PLK1 gezeigt werden, dass eine Ausschaltung der Proteinfunktion zu einem Zellzyklusarrest und zur

Apoptoseinduktion führt (77). Das Interesse an PLK1 als chemotherapeutisches Target wurde weiterhin durch Arbeiten mehrerer Arbeitsgruppen geschürt, die zeigten, dass eine Ausschaltung von PLK1-Message mittels kurzer interferierender (si)-RNA sowie mittels Antisense zu einem Zellzyklusarrest und zur Apoptoseinduktion in einer Reihe von Tumorzelllinien führt (68, 78,79).

Kürzlich konnte, über diese Ergebnisse hinausgehend, von Guan und Coautoren gezeigt werden, dass PLK1-siRNA Behandlung der Fibrosarkomzelllinie HT1080 nicht nur die Fähigkeit der Zellen vermindert, Kolonien in Softagar zu bilden sondern auch das Wachstum von Xenografttumoren in immundefizienten Mäusen hemmt (80). Die gleichen Autoren beobachteten interessanterweise in einer Reihe nicht-transformierter, kultivierter Zellen keinen Zellzyklusarrest als Folge einer PLK1-Ausschaltung.

Schließlich konnten Nogawa und Kollegen zeigen, dass eine intravesikale Administration von PLK1-siRNA in einem orthotopen Maustumormodell nach Implantation von Tumorzellen in die Harnblasenwand zu einer Verhinderung des Wachstums von Harnblasenkarzinomen führen kann (81).

Kürzlich wurden die ersten Studienergebnisse zu einem chemischen Inhibitor, ON01910, welcher die Substratbindungsstelle von PLK1 besetzen und PLK1 effektiv inhibieren soll, vorgestellt (82). Bei vertretbarer Toxizität wies der Inhibitor zusätzlich zu einer breiten *in vitro* Aktivität gegen zahlreiche Tumorzelllinien eine gute Wirksamkeit in Xenograftmausmodellen für die Zelllinien Bel-7402, MCF-7, MIA und PaCa auf. Allerdings lassen uns eigene, unveröffentliche Ergebnisse an der PLK1-Spezifität des vorgestellten Moleküls zweifeln. Mehrere Pharmafirmen arbeiten jedoch zurzeit mit Hochdruck an der Entwicklung neuer spezifischer PLK-Inhibitoren.