

5. Zusammenfassung

Maligne Tumorerkrankungen nehmen in den Mortalitätsstatistiken industrialisierter Länder seit Jahrzehnten den zweiten Rang ein. Trotz Fortschritten in der Behandlung einiger dieser Erkrankungen hat sich die Gesamttumormortalität in den letzten Jahrzehnten nicht wesentlich verändert, so dass nach wie vor dringender Bedarf nach neuen Behandlungsstrategien besteht. Als neue, nicht interventionelle Therapieoption rückte in den letzten Jahren die Behandlung maligner Tumoren durch eine gezielte Ausschaltung einzelner Proteine und Proteingruppen, die so genannte „zielgerichtete Chemotherapie“, in den Fokus des medizinischen Interesses. Als mögliche Zielproteine kommen vor allem solche Proteine in Frage, die eine Rolle in der Regulation malignitätsdefinierender Zelleigenschaften spielen.

Die Familie der Polokinase (PLK) Isoformen spielt eine zentrale Rolle in der Mitoseregulation normaler und maligner Zellen. Weiterhin ist bekannt, dass eine Hemmung einzelner PLK-Isoformen *in vitro* und *in vivo* zu einer Arretierung von Tumorzellen in der Mitose, zur Apoptoseinduktion und zu einer Verminderung des Tumorwachstums führt. In den vorliegenden Studien wurde der Expressionsstatus von Polokinase-Isoformen in verschiedenen Kohorten von Karzinompatienten erhoben und mit klinisch-pathologischen und zytogenetischen Daten sowie mit dem Patientenüberleben korreliert. Zusätzlich wurde die Assoziation der PLK-Isoform-Expression mit der proliferativen Aktivität von Tumoren und Tumorzelllinien untersucht.

Zwischen 26% und 67% der untersuchten Karzinome der Brust, des Magens, des Kolorektums, der Ovarien, des Pankreas und der Prostata zeigten eine verstärkte PLK1-Expression im Vergleich zum jeweils korrespondierenden, nicht-transformierten Ausgangsgewebe. Zusätzlich konnte eine verstärkte Expression der PLK3-Isoform in malignen Tumoren des Ovars und der Brust nachgewiesen werden.

In einigen Tumoren ließ sich eine Assoziation von proliferativer Aktivität und PLK-Isoform-Überexpression darstellen, eine strikte Begrenzung der PLK-Expression auf proliferierende Tumorzellen lag nicht vor. Die Expression beider PLK-Isoformen korrelierte regelmäßig mit klinisch-pathologischen Parametern, die die Ausdehnung des Tumors und die Tumoraggressivität beschreiben. Zusätzlich ergab sich für die PLK-Isoform-Expression in einigen, aber nicht allen untersuchten Tumoren eine teilweise unabhängige, prognostische Relevanz.

Die erhobenen Daten legen unter Berücksichtigung von Daten aus funktionellen Studien nahe, dass die Inhibition von PLK-Isoformen als ein interessanter neuer Ansatz für eine gezielte Chemotherapie in einer Vielzahl von humanen Karzinomen in Frage kommt.