

Aus dem Institut für Molekularbiologie und Biochemie
Direktor: Prof. Dr. W. Reutter
und der Medizinischen Klinik I, Gastroenterologie / Infektiologie / Rheumatologie
Direktor: Prof. Dr. M. Zeitz
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Habilitationsschrift

**Der periphere Benzodiazepinrezeptor bei gastrointestinalen
Tumoren: Seine Bedeutung bei der Wachstumsregulation und als
Zielprotein neuer diagnostischer und therapeutischer Ansätze**

zur Erlangung der Venia legendi für das Fach Biochemie

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Frau Dr. Kerstin Maaser

geboren am 15.07.1967 in Berlin

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

Juni 2005

Gutachter: 1.
2.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen.....	4
1 Einleitung	5
1.1 Der periphere Benzodiazepinrezeptor: Struktur, Expression und Funktion.....	5
1.2 Die Bedeutung des peripheren Benzodiazepinrezeptors beim Tumorwachstum	7
1.3 Die Bedeutung des peripheren Benzodiazepinrezeptors bei der Regulation von Apoptose und Zellzyklus	9
1.4 Endogene und exogene Liganden des PBR.....	11
1.5 Gastrointestinale Tumore	12
1.5.1 Kolorektale Karzinome.....	12
1.5.2 Ösophaguskarzinome.....	13
1.5.3 Hepatozelluläre Karzinome	14
2 Expression und prognostische Bedeutung des peripheren Benzodiazepinrezeptors bei gastrointestinalen Tumoren.....	15
2.1 Einführung.....	15
2.2 Ergebnisse in Form von Veröffentlichungen.....	17
2.2.1 Overexpression of the peripheral benzodiazepine receptor is a relevant prognostic factor in stage III colorectal cancer. Clin. Cancer Res. 8(10):3205-3209, 2002.....	18
2.2.2 Prognostic value of multimarker analysis in colorectal cancer: one step forward towards an individualized therapy decision. Onkologie (in press)....	23
2.2.3 Up-regulation of the peripheral benzodiazepine receptor during human colorectal carcinogenesis and tumor spread. Clin. Cancer Res. 11(5):1751-1756, 2005.....	28
2.3 Zusammenfassung und Diskussion	34
3 Wachstumshemmende Effekte spezifischer Liganden des peripheren Benzodiazepinrezeptors	37
3.1 Einführung.....	37
3.2 Ergebnisse in Form von Veröffentlichungen.....	39
3.2.1 Specific ligands of the peripheral benzodiazepine receptor induce apoptosis and cell cycle arrest in human colorectal cancer cells. Br. J. Cancer 85(11): 1771-1780, 2001	40

3.2.2	Specific ligands of the peripheral benzodiazepine receptor induce apoptosis and cell cycle arrest in human esophageal cancer cells. <i>Int J. Cancer</i> 102(4): 318-327, 2002.....	50
3.2.3	Peripheral benzodiazepine receptor ligands induce apoptosis and cell cycle arrest in human hepatocellular carcinoma cells and enhance chemosensitivity to paclitaxel, docetaxel, doxorubicin and the Bcl-2 inhibitor HA14-1. <i>J.Hepatol.</i> 41(5): 799-807, 2004.	60
3.3	Zusammenfassung und Diskussion	69
4	Durch Liganden des peripheren Benzodiazepinrezeptors aktivierte Signaltransduktionswege	72
4.1	Einführung.....	72
4.2	Ergebnisse in Form von Veröffentlichungen.....	75
4.2.1	Ligands of the peripheral benzodiazepine receptor induce apoptosis and cell cycle arrest: Involvement of the p38MAPK signaling pathway. <i>Br. J. Cancer</i> 89(3): 564-572, 2003.	76
4.2.2	Enhancement of peripheral benzodiazepine receptor ligand-induced apoptosis and cell cycle arrest of esophageal cancer cells by simultaneous inhibition of MAPK/ERK kinase. <i>Biochem Pharmacol.</i> 67(9): 1701-10, 2004.	85
4.2.3	Cell cycle-related signaling pathways modulated by peripheral benzodiazepine receptor ligands in colorectal cancer cells. <i>BBRC</i> 324: 878 – 666, 2004.	95
4.2.4	Mechanisms of mitochondrial apoptosis induced by peripheral benzodiazepine receptor ligands in human colorectal cancer cells. <i>BBRC</i> 332: 646-652, 2005.....	104
4.3	Zusammenfassung und Diskussion	111
5	Zusammenfassung	114
6	Literatur	118
7	Verzeichnis der dieser Arbeit zugrunde liegenden Publikationen.....	126
	Danksagung	131

Abkürzungen

ANT	Adenin-Nukleotid-Translokator
Bax	Bcl-2-assoziiertes X Protein
Bcl-2	B-cell CLL/Lymphom 2
Bcl-XL	Bcl-2-like 1
ERK1/2	Extrazelluläres Signal-regulierte Kinase
FGIN-1–27	N,N-di-n-hexyl-2-(4-fluorophenyl)indole-3-acetamid
gadd	growth arrest and DNA-damage- inducible gene
MAPKinase	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
PBR	Peripherer Benzodiazepinrezeptor
PK 11195	1-(2-chlorophenyl)-N-methyl-N-(1-methylpropyl)-3-isoquinolinecarboxamid
Ro5-4864	4-Chlorodiazepam
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
UICC	Union International Contre le Cancer
VDAC	Voltage-dependent anion channel (= Porin)