

### 2.3 Zusammenfassung und Diskussion

Die Expression des PBR lässt sich mittels Immunhistochemie in Patientengewebe gut darstellen. Seine Expression ist individuell sehr verschieden. Um eine mögliche Expressionsveränderung im Tumorgewebe zu detektieren, wurde die Expression dort mit der Expression in normaler Darmmukosa des gleichen Patienten verglichen. In 88 % der kolorektalen Karzinompatienten war PBR im Karzinom im Vergleich zum Normalgewebe überexprimiert (siehe 2.2.1). Um die Stärke der Überexpression zu bestimmen, wurde ein Färbescore entwickelt. In diesem wird sowohl der Anteil des überexprimierenden Gewebes als auch die Intensität der Überexpression berücksichtigt. 28 % der Karzinome wiesen eine starke Überexpression auf. Die starke PBR Überexpression stellt einen negativen prognostischen Faktor bei Patienten mit Karzinomen im Stadium UICC III dar. Dieser Befund lässt eine wichtige Rolle des PBR bei der Tumorentwicklung vermuten. Die Analyse der PBR Expression in kolorektalen Karzinomen scheint somit geeignet zu sein, Patienten mit einem höheren Risiko ein Rezidiv zu entwickeln, zu identifizieren.

In dieser Arbeitsgruppe wurden neben PBR bereits weitere prognostische Faktoren wie neuroendokrine Differenzierung, eine erhöhte Sialyl-LE<sup>(X)</sup>, Mutationen im P53 Gen und eine verminderte Bax Expression (Grabowski et al., 2001; Grabowski et al., 2000; Schelwies et al., 2002) identifiziert. Um die Prognose der Patienten mit kolorektalen Karzinom im Stadium UICC III weiter zu verbessern, wurde in dieser Arbeit durch multifaktorielle Diskriminanzanalyse ein Algorithmus entwickelt, der die prognostische Aussagefähigkeit aller fünf Marker miteinander verrechnet (siehe 2.2.2). Während durch Diskriminanzanalyse nur eines Markers die Vorhersage zu 58 – 70 % zutreffend war, erhöhte sich die korrekte Vorhersage bei Berücksichtigung aller fünf Marker auf 77 %, wobei die Spezifität, d. h. der Anteil der Patienten, deren Überleben korrekt durch den Algorithmus vorhergesagt wird, sogar bei 83 % lag. Diese Daten zeigen, dass durch die

Analyse mehrerer Marker die Überlebendwahrscheinlichkeit besser vorhergesagt werden kann, als nur bei einem Marker. Eine bessere Vorhersage ist für eine zukünftige Risiko-adaptierte Therapie essentiell.

Die häufige Überexpression des PBR in kolorektalen Karzinomen lässt auf eine funktionelle Bedeutung des PBR in der Tumorentwicklung schließen. Um die Bedeutung des PBR bei der Tumorentstehung weiter zu untersuchen, wurde seine Expression in Adenomen bestimmt (siehe 2.2.3). Schon in frühen (kleinen mit gering-gradigen Dysplasien) Adenomen war eine PBR Überexpression mit der gleichen Häufigkeit wie in Karzinomen zu beobachten. PBR stellt also ein frühes Ereignis der kolorektalen Karzinogenese dar. Ähnlich häufig war der PBR auch in kolorektalen Metastasen überexprimiert. Beim Übergang vom Karzinom zur Metastase erhöhte sich die Stärke der Überexpression. Die häufige und während der kolorektalen Karzinogenese und Metastasierung anhaltende Überexpression könnte die Basis für neue Diagnose-Ansätze bilden. Die kolorektale Darmschleimhaut und die umgebenden Gewebe der meisten Metastasen exprimieren nur relativ wenig PBR. Durch spezifische markierung des PBR könnten somit möglicherweise malignes Residualgewebe nach der Resektion bzw. Mikrometastasen detektiert werden. Radioaktiv-markierte synthetische PBR Liganden wurden bereits bei der Positron-Emission-Spektroskopie bei neuroinflammatorischen und neurodegenerativen Erkrankungen erfolgreich eingesetzt (Pappata et al., 1991; Banati et al., 2000; Debruyne et al., 2003).

Darüber hinaus könnte PBR Zielprotein neuer therapeutischer Ansätze dienen. Mögliche direkte wachstumsinhibierende Effekte spezifischer PBR Liganden werden in Kapitel 3 untersucht. PBR Liganden wurden aber auch schon benutzt, um Chemotherapeutika zu neoplastischem Gewebe zu dirigieren um die Tumorspezifität von Chemotherapeutika zu erhöhen. Eine erhöhte Zytotoxizität und Spezifität durch die Kopplung an PBR Liganden

wurde bereits für den Einsatz von Melphalan und Gemcitabin bei Gehirntumoren gezeigt (Kupczyk-Subotkowska et al., 1997; Guo et al., 2001).

Ein direkter Ansatz einer PBR-basierten Therapie könnte die Modulation der PBR Expression beinhalten. PBR werden antiapoptotische und proliferative Eigenschaften zugeschrieben (siehe 1.3). Eine Verminderung der PBR Expression könnte zu Apoptose oder verminderter Zellteilung führen. So wurde bereits gezeigt, dass die PBR Expression durch Ginkgolid B, einem Bestandteil der Blätter des Ginkgo Bilboa, reduziert wird. Diese Reduktion ging mit einer verminderten Zellproliferation und geringerem Gewicht von Tumor-Xenografts in Nacktmäusen einher (Papadopoulos et al., 2000).