

### **3 Wachstumshemmende Effekte spezifischer Liganden des peripheren Benzodiazepinrezeptors**

#### **3.1 Einführung**

Dem PBR werden antiproliferative und Apoptose-protective Eigenschaften zugeschrieben. So schützte Transfektion und nachfolgende Überexpression von PBR hämatopoetische Zellen gegen durch UV-Licht oder Wasserstoffperoxid induzierte Apoptose (Stoebner et al., 2001). Andersherum führte ein *knockout* des PBR in Leydig Zellen zu einem deutlich verlangsamten Wachstum (Amri et al., 1999). Bei Brustkrebs wurde für die PBR Expression eine negative Korrelation mit der Generationszeit (Beinlich et al., 2000) und eine positive Korrelation mit der Fähigkeit Tumore in Nachtmäusen gezeigt (Hardwick et al., 2001).

Diese antiproliferative Funktion des PBR kann durch spezifische Liganden aufgehoben und umgekehrt werden. Bei verschiedenen Tumorentitäten wurden bereits antiproliferative Effekte der PBR Liganden beschrieben. Dabei wurden nicht nur Benzodiazepinderivate wie das 4-Chlorodiazepam (Ro5-4864) eingesetzt, sondern auch das zu den Isoquinolincarboxamiden gehörende PK 11195. Wachstumsinhibierende Effekte dieser Liganden wurden bereits bei Brustkrebs (Beinlich et al., 1999; Carmel et al., 1999), beim Melanom (Landau et al., 1998), bei Hodenkrebs (Garnier et al., 1993) und bei Astrozytomzellen (Neary et al., 1995) nachgewiesen. Eine mögliche antiproliferative Wirkung der spezifischen PBR Liganden auf gastrointestinale Tumore wurde bisher noch nicht untersucht. In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass die PBR Liganden PK 11195, Ro4-4684 sowie das Indolacetamid FGIN-1-27 (Kozikowski et al., 1993), dessen mögliche wachstumsmodulierende Wirkung bisher noch nicht untersucht wurde, das Wachstum von gastrointestinalen Tumoren hemmen. Antiproliferative Effekte wurden bei verschiedenen

kolorektalen, ösophagealen und hepatozellulären Zelllinien gezeigt. Darüber hinaus wurde anhand von Primärzellkulturen aus Resektaten kolorektaler Karzinome bzw. Biopsien von Speiseröhrenkarzinomen gezeigt, dass PBR Liganden nicht nur in Zelllinien, sondern auch bei primären Tumormaterial antiproliferative Wirkung entfalten. Die antiproliferativen Effekte waren bei allen drei Tumorentitäten sowohl auf eine Induktion von Apoptose als auch auf einen Zellzyklusarrest in der G1/G0 Phase zurückzuführen. Bei hepatozellulären Karzinomzellen wurde zusätzlich ein Arrest in der G2/M-Phase beobachtet. Die Induktion von Apoptose ging meist mit einer Abnahme des mitochondrialen Membranpotentials und nachfolgender Aktivierung der Caspase-3 einher (siehe 3.2.1 - 3.2.3).

In der medikamentösen Krebstherapie werden häufig Kombinationen verschiedener Chemotherapeutika eingesetzt. Diese greifen meist an unterschiedlichen Stellen der Wachstumsregulation ein, wodurch die Wirksamkeit gesteigert werden kann. Dies wird unter anderem auf mögliche Umgehung von Resistenzmechanismen der einzelnen Komponenten erklärt. Für die spezifischen PBR Liganden wurde bereits eine sensitivierende Wirkung gegenüber verschiedenen anti-neoplastischen Agenzien gezeigt. So steigerten PBR Liganden die antiproliferativen Effekte von Lonidamin, Gemtuzumab, Ozogamicin, Etoposid, Doxorubicin oder Arsenit in unterschiedlichen Tumorentitäten (Hirsch et al., 1998; Decaudin et al., 2002).

Bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom, die nicht mittels Resektion, Transplantation oder perkutaner Ethanolinjektion behandelt werden können, wird häufig Doxorubicin in der Chemoembolisation eingesetzt. Ich habe gezeigt, dass die antiproliferative Wirkung von Doxorubicin durch PBR Liganden gesteigert wird. Des Weiteren wurde eine sensitivierende Wirkung von PBR Liganden in Kombination gegenüber den Chemotherapeutika Paclitaxel und Docetaxel sowie mit dem Bcl-Inhibitor HA-14 nachgewiesen (siehe 3.2.3).

### 3.2 Ergebnisse in Form von Veröffentlichungen

- 3.2.1 Maaser, K., Höpfner, M., Jansen, A., Weisinger, G., Gavish, M., Kozikowski, A. P., Weizman, A., Carayon, P., Riecken, E. O., Zeitz, M., and Scherübl, H.  
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
- 3.2.2 Sutter, A.P., Maaser, K., Höpfner, M., Barthel, B., Grabowski, P., Faiss, S., Carayon, P., Zeitz, M., Scherübl, H.  
Specific ligands of the peripheral benzodiazepine receptor induce apoptosis and cell cycle arrest in human esophageal cancer cells.  
Int J. Cancer 102(4): 318-327, 2002.
- 3.2.3 Sutter, A. P., Maaser, K., Grabowski, P., Bradacs, G., Vormbrock, K., Höpfner, M., Krahn, A., Heine, B., Stein, H., Somasundaram, R., Schuppan, D., Zeitz, M., and Scherübl, H.  
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.  
J.Hepatol. 41(5): 799-807, 2004.