

IV Diskussion

Der Einfluss mehrfach ungesättigter Fettsäuren auf das Tumorwachstum und die Metastasierung verschiedener Karzinome war Gegenstand diverser Studien sowohl in vitro als auch in vivo^{5, 68-71, 73-75, 77, 81, 83, 111-127}. Zwischen der essentiellen Linolsäure und ihrem konjugierten Isomer CLA zeigten sich unterschiedliche Effekte sowohl auf das Proliferationsverhalten als auch auf die Lipidperoxidation^{68, 72, 113, 114, 126, 128-133}. Bei Untersuchungen zum Einfluss der essentiellen Linolsäure (LA) konnten unterschiedliche Effekte auf das Tumorwachstum sowohl in vitro als auch in vivo gezeigt werden. Rose et al. konnten neben prokarzinogenen Effekten von LA auf das Wachstum des Mammakarzinoms im Mausmodell auch eine gesteigerte Metastasierung nachweisen. Ebenso konnten sie über einen wachstumsfördernden Effekt von LA auf Prostatakarzinomzellen (PC-3, DU 145) berichten⁷². Die Studienlage zum Einfluss der LA auf andere maligne Tumoren wie das Ösophaguskarzinom, das Kolonkarzinom, das Melanom und das Hepatozelluläre Karzinom ist dahingegen uneinheitlich. Zwar wird der LA in der Mehrzahl der Fälle eine prokarzinogene Wirkung zugeschrieben, jedoch ergaben sich auch Hinweise auf wachstumshemmende Eigenschaften^{4, 18, 68, 134}.

Auf das Wachstum des Pankreaskarzinoms nimmt die LA verschiedenen Studien zufolge dosisabhängigen Einfluss^{5, 74, 75}. Im Rattenmodell des Azaserin-induzierten azinären Pankreaskarzinoms war der prokarzinogene Einfluss der LA bei einem Anteil von 4% bei einem Gesamtfettgehalt von 20-25% am größten^{5, 74}. Vergleichbare Effekte der LA ergaben sich in einer Studie von Appel et al. am BOP-induzierten duktalem Pankreaskarzinom im Hamster⁷⁴. Die Hochfettdiät (25% Gesamtfettgehalt) enthielt ansteigende LA-Anteile. Der maximal stimulierende LA-Gehalt wurde hier bei einem 2%igen LA-Anteil in der Diät gemessen. Weitere Dosissteigerungen führten nicht zu stärkerem Wachstum⁷⁴. Das Tumorwachstum war im Bereich höherer Konzentrationen sogar rückläufig. Dies könnte auf eine entsprechende Sättigung der Abbauenzyme der LA zurückzuführen sein.

In dieser vorliegenden Studie wählten wir einen 2%igen Anteil der konventionellen LA bei einem Gesamtfettgehalt von 4,7% (Gruppen 1+3). Damit war der LA-Anteil im Bereich der in der Literatur beschriebenen optimalen antiproliferativen Wirkung angesiedelt, bei jedoch geringerem Gesamtfettanteil im Vergleich zur oben angeführten Studie. Bei bekanntem prokarzinogenen Effekt einer Hochfettdiät konnten wir noch

höhere Primärtumorinduktionsraten erreichen als vergleichbare Studien (58,3% vs. 43%)⁷⁴. In Gruppe 3 wurde in 85,7% eine Lebermetastasierung beobachtet. Die mit CLA-haltiger Diät gefütterten Tiere der Gruppe 4 zeigten dahingegen nur in 75% der Fälle eine Lebermetastasierung. Dies kann bei fehlender Signifikanz allenfalls als tendenziell prometastatischer Effekt von LA aufgefasst werden. Diese Annahme stünde jedoch im Gegensatz zu Ergebnissen von Kimura, der im Mausmodell mit intrasplenisch injizierten Lewis Lung Carcinoma Zellen keinen metastasierungsfördernden Effekt von LA verglichen mit anderen PUFA finden konnte¹³⁵.

In früheren eigenen Studien konnten wir deutlich gesteigerte Lebermetastasierungsraten im BOP-induzierten duktalem Adenokarzinom des Pankreas des Syrischen Goldhamsters bei Verabreichung einer Hochfettdiät verzeichnen¹³⁶. Hier war bei einem Gesamtfettgehalt 21,4% (vs. 3,5%) und einem LA-Gehalt von 11% (vs. 1,8%) eine Lebermetastasierungsrate von 93,9% (vs. 35,7%) erreicht worden. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu Resultaten von Roebuck und Appel, die durch Verabreichung unterschiedlicher LA-Konzentrationen (2-15%) bei 25% Gesamtfettgehalt ein proliferationsförderndes Wirkungsoptimum von LA im Bereich zwischen 2-4% und eine Proliferationsinhibition höherer LA-Konzentrationen nachwies^{5, 74}. Nicht außer Acht zu lassen ist in diesem Zusammenhang die Beobachtung, dass nicht nur der quantitative Fettanteil in einer Diät Auswirkungen auf Tumorwachstum und Metastasierung hat, sondern auch die qualitative Zusammensetzung eine wichtige Rolle spielt. Hochfettdiäten, die reich an ungesättigten Fettsäuren sind, erzielten in verschiedenen Studien höhere Induktionsraten als solche, die reich an gesättigten Fettsäuren waren^{5, 74, 93, 116, 117, 137, 138}.

Der genaue Mechanismus, über den LA bzw. ihre Metaboliten Einfluss auf das Tumorwachstum und die Metastasierung ausüben, ist nicht bekannt. Ein Erklärungsansatz stützt sich auf die Wechselwirkungen mit der Lipidperoxidation. Es ist bekannt, dass persistierender oxidativer Stress mit einer gesteigerten Lipidperoxidation der PUFA in Zellmembranen vergesellschaftet ist. In diesem Zusammenhang entsteht durch Angriff von Sauerstoffradikalen Schaden am Endothel der eine Proteasenliberation nach sich zieht^{139, 140}. Durch die dadurch entstehende Degradation der Basalmembran wird die Implantation zirkulierender Tumorzellen erleichtert^{139, 140}. Darüber hinaus stimulieren die Produkte der Lipidperoxidation den

Eicosanoidmetabolismus und wirken so prometastatisch¹⁴¹⁻¹⁴³. Eine bedeutende Rolle könnten hierbei die Prostaglandine PGF(1)(alpha) und PGE(2) spielen. Aktuelle Ergebnisse von Heukamp et al. lassen einen prometastatischen Effekt dieser beiden Prostaglandine vermuten. Im BOP-induzierten Pankreaskarzinom des Syrischen Goldhamsters wurden intrametastatisch erhöhte Konzentrationen von PGF(1)(alpha) und PGE(2) gemessen¹⁴⁴.

LA kann die Lipidperoxidation durch Peroxidation direkt induzieren. Durch Bildung zytotoxischer Radikalverbindungen und Hydroperoxiden kommt es zur oxidativen Schädigung von Nukleinsäuren, Proteinen und Zellmembranen sowie unspezifischer Oxidation von PUFA^{4, 89}. Indirekten Einfluss auf die Lipidperoxidation übt die LA durch ihre Downstream-Metabolite Gammalinolensäure (GLA), Dihomo- γ -Linolensäure (DGLA) und Arachidonsäure (AA) aus, die durch Desaturasen und Elongasen gebildet werden. Diese Ausgangssubstanzen der Eicosanoidsynthese sind aus stereochemischen Gründen bessere Substrate der Lipidperoxidation. Ihre oxidative Potenz ist dabei etwa doppelt so hoch wie die der LA selbst¹²⁹. Hawkins et. al wiesen in in vitro Studien an Pankreaskarzinomzelllinien (Mia-Pa-Ca-2, PANC-1 und CFPAC) und Leukämiezellen (HL-60) die Steigerung der Lipidperoxidation durch GLA und AA anhand TBARS-Konzentrationssteigerungen nach. Dieser Effekt ging mit antiproliferativer Wirkung einher. LA erhöhte die TBARS-Konzentration deutlich geringer und entfaltete in dieser Studie gering antiproliferative Effekte⁶⁹.

In eigenen Studien konnten wir durch Anreicherung einer Hochfettdiät mit LA einen signifikanten Anstieg der TBARS intrametastatisch in Vergleich zu tumorfreiem Lebergewebe beobachten¹³⁶. Dabei war die Lebermetastasierung im Vergleich zur Niedrigfettdiät signifikant erhöht (93,3 vs. 35,7%). Hier zeigt sich also ein entgegengesetzter Effekt zum oben angeführten in vitro-Modell von Hawkins, welcher durch verschiedene Diätzusammensetzungen der Fettsäuren und tumorspezifische Metabolisierungsunterschiede erklärbar sein könnte.

In der vorliegenden Studie zeigte sich in Gruppe 3 ein signifikanter Anstieg der intrametastatischen TBARS-Konzentration im Vergleich zu tumorfreiem Lebergewebe der Gruppen 1 und 3. Das antioxidative Schutzenzym GSHPX war im Metastasengewebe der Gruppe 3 in seiner Aktivität signifikant gemindert. Ein Effekt der durch Produkte der Lipidperoxidation verursacht sein kann. 4-Hydroxynonenal (HNE) ist in der Lage den zellulären Glutathiongehalt zu reduzieren. In Folge dessen sinkt die

GSHPX-Aktivität durch den entstehenden Mangel an NADPH^{89, 126, 145}. In unserer Studie stieg die intrametastatische SOD-Aktivität in Gruppe 3 gegenüber tumorfreiem Lebergewebe signifikant an, was wir als Reaktion auf die gesteigerte Lipidperoxidation werteten.

Balaseshthil et al. untersuchten die Beziehung zwischen der Lipidperoxidation und der GSHPX-Aktivität im DMBA-induzierten Squamösen Zellkarzinom (SCC) des Hamsters und verglichen die Ergebnisse mit 10 Patienten mit histologisch gesichertem SCC¹⁴⁶. Hier zeigte sich sowohl im Hamstermodell, als auch beim Menschen eine verminderte TBARS-Konzentration in tumorösem Gewebe, die mit einer gesteigerten GSHPX-Aktivität einherging. Die Autoren sahen eine inverse Beziehung zwischen Lipidperoxidation und Zellteilungsrate. Der Gehalt an Phospholipiden war in tumorösem Gewebe durch eine Veränderung der Lipidzusammensetzung reduziert, so dass das Substrat für die Lipidperoxidation vermindert vorhanden war. Unter Umständen kann also das im SCC vermindert anfallende Hydroxynonenal zur Erklärung der gegensätzlichen Ergebnisse dienen. Auch Gonzalez et al. sehen einen gegensätzlichen Effekt zwischen dem Ausmaß der Lipidperoxidation und dem Tumorwachstum⁹¹. Ihren Erkenntnissen zufolge bremst Lipidperoxidation die Zellteilungsrate und damit das Tumorwachstum. Gonzalez et al. beschrieben abnorme PUFA-Kompositionen der Tumorzellmembranen bei erhöhter Zellteilungsrate. Sie beschrieben verringerte Cytochrom P₄₅₀-Aktivität, die zur Initiation und Propagation der Lipidperoxidation beitragen.

Sanchez-Perez et al. sahen die gesteigerte Lipidperoxidation in enger Korrelation zu hepatokarzinogenen Effekten im nitrosamininduzierten (N-diethylnitrosamin) Rattenmodell¹⁴⁷. Eine verringerte Lipidperoxidation ging hier mit reduziertem Tumorwachstum einher. Die Applikation von Antioxidantien verringerte die mutagene Wirkung von N-diethylnitrosamin und resultierte in verringerter Lipidperoxidation. Zu diskutieren ist in diesem Zusammenhang ein karzinogener Effekt von Malondialdehyd (MDA), einem Hauptmetaboliten der Lipidperoxidation. MDA reagiert mit DNA und entwickelt sein mutagenes Potential über Desoxygenierung von Nucleinsäuren^{91, 148}.

Bei Versuchende fanden sich keine Unterschiede bezüglich der Körpergewichte der Hamster. Dahingegen differierten die Lebergewichte zwischen den Gruppen signifikant. Es war zu beobachten, dass die Tiere, die eine CLA-haltige Diät erhalten hatten,

signifikant höhere Lebergewichte aufwiesen als jene Tiere, welche durch die LA-haltige Diät ernährt worden waren. Dies kann durch die Hemmung der katabolen Effekte von Zytokinen wie z.B. TNF- α durch CLA erklärt werden ¹⁴⁹. Interessanterweise wiesen die tumorinduzierten Tiere höhere Organgewichte auf als die der Gruppen 1 und 2. Dies ist ein Ergebnis, das im Widerspruch zu Erkenntnissen von Gavino et al. steht. In einer Versuchsreihe mit Hamstern die eine Diät mit gemischten CLA-Isomeren im Vergleich mit einer definierten cis-9,trans-11-CLA-Diät und einer LA-haltigen Diät erhalten hatten wurde eine signifikant geringere Gewichtszunahme in der CLA-Gruppe registriert ¹⁵⁰. Dies erklärten sie mit einer Veränderung der Fettabsorption und des Fetttransports durch CLA. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen fand bei Gavino et al. keine Tumorinduktion statt, der Einfluss kataboler Effekte der Karzinogenese fehlt somit.

Im Hinblick auf den Einfluss von CLA auf die Lipidperoxidation zeigte sich in unserer Studie kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen 3 und 4. Dies steht im Widerspruch zu Studien, in denen CLA eine deutliche Induktion der Lipidperoxidation bewirkte ¹⁵¹. Schonberg und Krokan sahen einen Zusammenhang zwischen der Induktion der Lipidperoxidation und den antikarzinogenen Effekten von CLA. Sie erklärten die Tumorphemmung von CLA durch den gesteigerten Anfall der zytotoxischen Lipidperoxidationsmetabolite ¹²⁶. Schonberg und Krokan untersuchten dabei Bronchialkarzinomzelllinien (A-427, SK-LU-1 und A-549). Trotz gesteigerter TBARS Konzentrationen war in unserer Studie keine signifikante Reduktion der Lebermetastasierung in der CLA-Gruppe nachzuweisen. Möglicherweise spielen unterschiedliche tumorspezifische Faktoren zwischen in vitro und in vivo Modellen eine grundlegende Rolle. Auch scheint bei Schonberg und Krokan kein allgemein gültiges Phänomen vorzuliegen, da CLA auf die humane Glioblastomzelllinie A-172 keinen Einfluss hinsichtlich Proliferation und Lipidperoxidation ausübte.

Im Gegensatz zu Schonberg et al. führen Ip et al. die antikarzinogenen und antimetastatischen Effekte von CLA auf deren antioxidative Potenz zurück. Im DMBA-induzierten Mammakarzinom der Ratte ging die CLA-induzierte Wachstumsinhibition mit verringerten TBARS-Konzentrationen einher ¹⁵²⁻¹⁵⁴. Dabei konnten Ip et al. einen Cealing-Effekt zeigen, der bei einem CLA-Anteil von 1% lag. Höhere Dosen führten nicht zu besseren Ergebnissen, was auf eine Sättigungskinetik der metabolisierenden Enzyme von CLA hindeutet. Messungen der CLA-Aufnahme in die

Phospholipidmembranen des Mamma-CA ergaben allerdings 10-fach niedrigere Werte als in den Neutrallipiden des Brustdrüsengewebes.

Kim et al. schreiben der CLA ebenfalls oxidationsstabilisierende Effekte zu. In Vitamin-E defizienten Sprague-Dawley-Ratten führte die diätetische Zufuhr von CLA zu einer signifikanten Reduktion der TBARS-Konzentrationen ¹⁵⁵. Sie registrierten eine dosisabhängige Aufnahme der CLA in mikrosomale hepatische Membranen. CLA verminderte dabei die Plasmakonzentrationen der PUFAs LA, Linolensäure (LNA) und AA, welche Substrate der Lipidperoxidation sind.

In der vorliegenden Studie erreichten wir durch die BOP-Injektionen eine makroskopisch und auflichtmikroskopisch erhobene Primärtumorinduktionsrate von duktalem Adenokarzinomen des Pankreas in Gruppe 3 in Höhe von 58,3%, in Gruppe 4 waren es 61,5%. Die Lebermetastasierungsrate lag hier bei 85,7% respektive 75,0%. Gleichzeitig registrierten wir eine Steigerung der TBARS in beiden Gruppen gegenüber den nicht BOP-induzierten Tieren. Dabei zeigten sich weder signifikante Unterschiede hinsichtlich der Metastasierungsrate noch in Bezug auf das Ausmaß der Lipidperoxidation zwischen den Gruppen 3 und 4. Scheinbar hatte der LA-Anteil und der Gesamtfettgehalt in unserer Studie keinen gravierenden Einfluss auf die Metastasierung und die Lipidperoxidation. Ein Grund für die grundsätzlich gesteigerte Lipidperoxidation könnte BOP selbst sein. In verschiedenen Studien ist gezeigt worden, dass die Nitrosaminmetabolisierung den oxidativen Streß erhöht ^{155, 156}. Die dadurch gesteigerte Lipidperoxidation zieht eine erhöhte Aktivität der antioxidativen Schutzenzyme nach sich ^{156, 157}.

Warum CLA, entgegen den überwiegend publizierten Ergebnissen, in unserer Studie keinen signifikant protektiven Einfluss auf die Metastasierung und Lipidperoxidation ausübt, bleibt offen. Ein Erklärungsansatz für die fehlende LA-bedingte Metastasierungssteigerung könnte im relativ niedrigen Gesamtfettgehalt der Diät liegen. In eigenen vorausgegangenen Untersuchungen konnten wir im BOP-induzierten Pankreaskarzinom des Syrischen Goldhamsters eine Verdopplung der Lebermetastasierung durch Steigerung des Gesamtfettgehaltes der Diät von 3,5% (LA-Anteil 1,8%) auf 21,4% (LA-Anteil 11,0%) erreichen ⁷⁵. Hier wurde jedoch auch eine Beeinflussung der Metastasierung durch ALA diskutiert. Für den Einfluss von CLA auf die Lebermetastasierung des Pankreaskarzinoms in Abhängigkeit vom Fettgehalt der

Diät liegen bislang keine Studien vor. Diese Interaktion sollte in zukünftigen Untersuchungen geprüft werden.

Der Einfluss von Prostaglandinen auf das Tumorwachstum und die Metastasierung ist in verschiedenen Studien untersucht worden^{18, 141-143}. Die Metabolisierungskaskade stellt sich im Wesentlichen wie folgt dar: die enzymatische Metabolisierung erfolgt von LA über Elongation und Desaturation über GLA und DGLA zu AA. Im nächsten Schritt wird AA durch verschiedene Cyclooxygenaseisoenzyme (COX-1 und COX-2) zu den Prostaglandinen PGE₂, PGD₂ und PGF_{2α} metabolisiert. Verschiedene Lipoxygenasen (5-, 8-, 12- und 15-LOX) metabolisieren AA zu Hydroeicosatetraenoaten (HPETE) und Leukotrienen^{18, 90}. Diese Metabolite fördern das Tumorwachstum (PGE₂, PGF_{2α}, PGD₂, LTB₄, 5-,12-HPETE) und gehen mit einer gesteigerten Metastasierung (5-HPETE, PGE₂, PGF_{2α}, LTB₄) einher^{4, 144, 158-161}.

Prostaglandine erfüllen physiologische Funktionen unter anderem bei der Regulation von lokalen Durchblutungsveränderungen, Inflamationsreaktionen, Tonisierung glatter Muskulatur in Respirations- und Gastrointestinaltrakt sowie im Urogenitaltrakt¹⁶². Daneben nehmen Prostaglandine jedoch auch Einfluss auf das Tumorwachstum und die Metastasierung^{18, 125, 163}. Im BOP-induzierten Pankreaskarzinom des Hamsters beschrieben Appel et al., dass eine vermehrte Metabolisierung von LA zu AA mit nachfolgend gesteigerter Prostaglandinsynthese den prokarzinogenen Effekt von LA erklärt⁷⁴. Bestimmte Prostaglandine wie PGF-2α wurden in tumorösem Pankreasgewebe und Lebermetastasen in erhöhter Konzentration nachgewiesen und haben prokarzinogene Potenz durch Stimulation des Zellwachstums^{74, 144, 162, 164}. Dabei scheinen organspezifische Unterschiede zu existieren. Die Zelllinie AH100B (Rattenhepatom), zeigte nach intraarterieller Injektion im Rattenmodell sowohl Metastasierung in die Leber als auch in die Nieren. Zellen, die in die Leber metastasierten, zeigten eine vermehrte PGE₂-Synthese bei verringerter Konzentration von PGF_{2α} und 6-keto-PGF_{1α}, verglichen mit Zellen, welche die Nieren befallen hatten¹⁶⁵. In vitro Versuche an humanen Pankreaskarzinomzellen und in vivo Untersuchungen beim BOP-induzierten Pankreaskarzinom im Hamster zeigten protektive Effekte von Zyklooxygenasehemmern und Lipoxygenasehemmern auf das Primärtumorwachstum^{166, 167}. Takahashi et al. berichteten, dass diese Effekte auf verringerte Prostaglandin- und Leukotrienkonzentrationen zurückzuführen sind, die durch proinflammatorische

Aktivität prokarzinogene Potenz entfalten¹⁶⁶. In eigenen Studien konnten wir zeigen, dass dieser protektive Effekt von Cyclooxygenase- und Lipoxygenasehemmern auch für die Lebermetastasierung im BOP-induzierten Pankreaskarzinom nachweisbar ist¹⁶⁸. Hier zeigte sich, dass die Kombination von einem Cyclooxygenaseinhibitor mit einem Lipoxygenasehemmer einen optimalen protektiven Effekt hatte. Somit liegt die Vermutung nahe, dass sowohl Prostaglandine als auch Leukotriene an der Lebermetastasierung des Pankreaskarzinoms beteiligt sind.

In der Metabolisierung der LA spielt die δ -6-Desaturase eine wichtige Rolle. Als geschwindigkeitsbestimmendes Enzym nimmt sie Einfluss auf Qualität und Quantität der LA-Effekte, auf die Lipidperoxidation und die Prostaglandinsynthese^{4, 114}. Damit wird auch die Karzinogenese und Metastasierung beeinflusst.

In vergangenen Arbeiten wurde beschrieben, dass Tumorzellen gegenüber oxidativem Stress weniger empfindlich sind als gesunde Zellen, da sie weniger Desaturasen und Elongasen exprimieren und einen geringeren PUFA Anteil in ihren Zellmembranen haben^{18, 89-91, 114, 129, 169-171}. Nach Einbau in die Phospholipidmembran ist AA ein geeignetes Substrat der Lipidperoxidation. Die geringe zytotoxische Wirkung von LA auf Tumorzellen könnte auf einer durch den relativen Enzymmangel verminderten Metabolisierung von LA via GLA und DGLA zu AA beruhen. Warum LA das Wachstum von Tumorzellen steigert, ist dadurch jedoch nicht erklärt. Vermutlich bewirkt LA in differenzierten peritumoral angesiedelten Zellen, die durch das physiologische Enzymmuster in der Lage sind LA zu AA zu metabolisieren, eine relativ gesteigerte Lipidperoxidation mit vermehrtem Anfall zytotoxischer Downstreammetaboliten und Prostaglandinen^{4, 71, 72, 114}.

CLA hemmt laut aktueller Datenlage sowohl in vitro als auch in Tiermodellen die Arachidonsäure und Prostaglandinsynthese^{67, 77, 172, 173}. Der Mechanismus durch den CLA ihren hemmenden Einfluss bewirkt, könnte in der im Vergleich zu LA veränderten Stereochemie liegen. Man nimmt an, dass die Metabolisierung von LA an der δ -6-Desaturase durch eine kompetitive Hemmung durch CLA vermindert wird. Die dabei entstehenden konjugierten Metabolite stellen für die Cyclooxygenase ein stereochemisch suboptimales Substrat dar, so dass es zu einer konsekutiv verminderten AA-Konzentration und konsekutiv geringerer Synthese von prokarzinogenem PGE₂ kommt^{67, 172}.

In einer Arbeit von Cornelius et al. zur Wirkung verschiedener PUFA auf maligne Zellen zeigte sich, dass die 4-fach konjugierte cis-Octadecatetraensäure (C 18:4 n-3 $\Delta^{9,11,13,15}$, CPA) selektiv toxisch auf humane Leukämiezellen (U-937, HL-60) wirkte, die sich beim Vergleichsisomer mit isolierten Doppelbindungen (C 18:4 n-3 $\Delta^{6,9,12,15}$) nicht zeigte¹¹⁹. Dies liefert eine Parallele zu den in der Literatur beschriebenen Wirkungsdifferenzen von LA und CLA. In der Studie von Cornelius wurde CPA in einem signifikant höheren Maße in Tumorzellen aufgenommen, es fand sich eine signifikant gesteigerte Lipidperoxidation gegenüber differenzierten Zellen. Nach Behandlung mit einem Antioxidans kam es zu einer deutlichen Verringerung der tumorinhibierenden Wirkung. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Schonberg bei in vitro Studien an Bronchialkarzinomzellen¹²⁶. Die antiproliferative Wirkung wurde mit einer gesteigerten Anfälligkeit der durch CPA veränderten Phospholipidmembran der Tumorzelle gegen oxidativen Stress begründet, da CPA durch Peroxidation vermehrt Superoxidradikale bildet. Außerdem wurde in Tumorzellen eine verminderte Aktivität antioxidativer Schutzenzyme wie z.B. SOD registriert. Warum CPA vermehrt in Tumorzellen aufgenommen wird, blieb ungeklärt.

Die antiproliferative Potenz von CPA wurde in einer Arbeit von Hawkins et al. bestätigt, die verschiedene PUFA im Hinblick auf Proliferationsinhibition von verschiedenen Pankreaskarzinomzelllinien und Leukämiezellen verglichen⁶⁹. Hier zeigte sich, daß alle getesteten PUFA tumortoxische Effekte besitzen, die stärkste antiproliferative Wirkung ging jedoch von CPA aus. Während LA, GLA, DGLA und EPA die Lipidperoxidation steigerten, bewirkte CPA als einzige getestete konjugierte PUFA eine Senkung von MDA-Konzentrationen. Ein Erklärungsansatz dieser Beobachtung wäre die sowohl von Ip et al. als auch von Kim et al. postulierte antioxidative Wirkung von CLA^{152, 153, 155}. Da Hawkins et al. jedoch nicht ausschließen konnten, dass der antiproliferative Effekt von CPA durch Oxidantien vermittelt ist, welche nicht als TBARS messbar sind, ist der genaue Wirkmechanismus über den CPA seine Tumordinhibition entfaltet nicht vollständig geklärt⁶⁹. In zukünftigen Versuchen sollten CLA und CPA auf ihre Proliferationsinhibition und insbesondere im Hinblick auf die Metastasierung verglichen werden. Dabei erscheint die Messung von Metaboliten der Lipidperoxidation wie z.B. 8-iso-PGF_{2 α} , 15-keto-dihydro-PGF_{2 α} sinnvoll, die als enzymatische und nicht enzymatische Produkte der Lipidperoxidation vom TBARS-Essay nicht erfasst werden und zusätzliche Informationen zum Ausmaß der Lipidperoxidation liefern¹⁵¹. Darüber

hinaus sollte der Einfluss auf den Eicosanoidmetabolismus und damit einhergehende Zytokineffekte im Hinblick auf Alteration der Metastasierung untersucht werden.

Um die Interaktion von LA und CLA, die von Banni et al. beim Mammakarzinom der Ratte untersucht wurde ⁶⁷, im Hinblick auf die Lebermetastasierung des Pankreaskarzinoms besser zu verstehen, sind weitere Studien erforderlich. Zur Beschreibung von Interaktionen der beiden PUFA in der Metabolisierungskaskade sind dabei die Metabolite zu messen und unterschiedliche relative Anteile von LA bzw. CLA in den Diäten zu untersuchen. Wie bereits oben erwähnt ist weiterhin zu klären, ob analog zur LA ein Zusammenhang zwischen CLA-Wirkung und Gesamtfettanteil der Diät besteht, der Einfluss auf die Metastasierung des Pankreaskarzinoms hat. Die Untersuchung verschiedener CLA-Konzentrationen und ihre Wirkung auf die Lebermetastasierung ist ebenfalls noch nicht erfolgt.