

# Zusammenfassung

## Hintergrund

Beim humanen Pankreaskarzinom handelt es sich um einen hochmalignen Tumor mit lokal infiltrierendem und metastatischem Wachstum. Die Inzidenz ist weltweit steigend, ohne dass gesicherte Risikofaktoren identifiziert sind. Die Prognose des Pankreaskarzinoms ist ungeachtet der Fortschritte in Diagnostik und Therapie schlecht.

Allerdings zeigte sich in verschiedenen Studien, dass die Ernährung mit konjugierter Linolsäure (CLA), einem Strukturisomer der Linolsäure (LA) mit konjugierten Doppelbindungen, in vitro und in vivo tumorinhibierende und antimetastatische Potenz hat. LA zeigte hingegen eine überwiegend fördernde Wirkung auf das Tumorstadium. Bislang ist unterdessen unklar, ob die Ernährung mit CLA ebenfalls inhibierende Wirkung auf die Inzidenz und das Wachstum von Lebermetastasen hat.

Wir untersuchten daher in der vorliegenden Studie den Einfluß von CLA und LA auf das Wachstum und die Inzidenz des Pankreaskarzinoms und der Lebermetastasen in Abhängigkeit von verschiedenen Spezialdiäten. Diesbezüglich erhoben wir die Aktivitäten der oxidativen Schutzenzyme Glutathionperoxidase (GSHPX), Superoxiddismutase (SOD) und als Marker der Lipidperoxidation die Thiobarbitursäure reaktiven Substanzen (TBARS).

## Material und Methoden

60 syrische Goldhamster wurden im Alter von 8 Wochen in 4 Gruppen (n=15) randomisiert. Gruppe 1: LA, keine Tumorinduktion; Gruppe 2: CLA, keine Tumorinduktion; Gruppe 3: LA, Tumorinduktion mit N-nitrosobis-2-oxopropylamin (BOP); Gruppe 4: CLA, Tumorinduktion mit BOP.

Die Spezialdiäten wurden über den gesamten Versuchszeitraum von 29 Wochen oral ad libitum appliziert. Bei einem Gesamtfettanteil von 4,7% enthielten sie 2% LA bzw. CLA (3,3% Linolsäuregemisch mit ca. 60%igem Anteil an konventioneller bzw. konjugierter Linolsäure). Gruppe 3 und 4 wurden über die ersten 12 Wochen jeweils 10mg/kg/KG BOP interskapulär subcutan (s.c.) injiziert, die Gruppen 1 und 2 erhielten gleiche Volumina NaCl 0,9% s.c. Die Versuchstiere wurden wöchentlich gewogen. Mit

der abgeschlossenen 29. Versuchswoche wurden alle Hamster in tiefer Äthernarkose getötet.

Neben den Körpergewichten und den Gewichten von Pankreas und Leber wurde in der Obduktion die Inzidenz der Primärtumoren erhoben. Auflichtmikroskopisch erfolgte die Bestimmung der Inzidenz der Lebermetastasen. Danach wurden histologische Präparate aller untersuchten Organe in Hämatoxylin und Eosin-Färbung angefertigt. Das Ausmaß der Lipidperoxidation wurde durch Messung der TBARS-Konzentrationen, sowie Aktivitätsbestimmung der Schutzenzyme GSHPX und SOD sowohl in tumorfreien als auch tumortragenden Geweben bestimmt.

## **Ergebnisse**

Erwartungsgemäß fanden sich in den Gruppen 1 und 2 weder Primärtumoren noch Lebermetastasen. In Gruppe 3 betrug die Lebermetastasierung 85,7% bei einer Primärtumorinzidenz von 58,3%. In Gruppe 4 fanden sich in 75% Lebermetastasen bei einer Inzidenz der Pankreaskarzinome von 61,5%.

Die GSHPX-Aktivitäten zeigten signifikante Unterschiede zwischen den metastatischen und tumorfreien Geweben innerhalb der Gruppen (Gr. 3: 2,2 vs. 0,9 x 10<sup>4</sup>U/mg Protein; Gr. 4: 2,1 vs. 0,3 x10<sup>4</sup> U/mg Protein). Hier zeigte sich eine Reduktion der GSHPX-Aktivität in metastatischem Gewebe. Zwischen den Gruppen 3 und 4 waren die Enzymaktivitäten jedoch nicht signifikant unterschiedlich.

Bei Messung der SOD-Aktivitäten ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen metastatischem und non-metastatischem Gewebe innerhalb der Gruppen 3 und 4 (Gr.3: 1356 vs. 2654 U/mg Protein; Gr. 4: 1564 vs. 2767 U/mg Protein). Zwischen den Gruppen 3 und 4 bestanden ebenfalls keine Unterschiede.

Analog verhielten sich die TBARS-Konzentrationen: In den Gruppen 3 und 4 waren die Konzentrationen zwischen den metastasenträgenden und metastasenfremen Lebergeweben signifikant verändert (Gr. 3: 9,78 vs. 22,98 nmol/mg Protein; Gr. 4: 7,89 vs. 26,67 nmol/mg Protein). Zwischen den Gruppen 3 und 4 ergab sich dahingegen kein signifikanter Unterschied.

## Diskussion

Linolsäure (LA) hat in verschiedenen Untersuchungen (Ratten- und Hamstermodell) hinsichtlich ihrer Beeinflussung des Tumorwachstums und der Metastasierung stimulierende Effekte gezeigt. Dabei könnte die Fähigkeit der LA und ihrer Downstreammetabolite (Arachidonsäure, Prostaglandine etc.) Lipidperoxidation (LPO) zu induzieren und so prokarzinogen und metastasierungsfördernd zu wirken ein grundlegender Erklärungsansatz sein. Wir wählten für unsere Spezialdiät eine Mischung, bei der die Konzentration von LA in dem in der Literatur beschriebenen Wirkoptimum lag. Die in unserer Studie fehlende signifikante Steigerung der Metastasierung könnte durch den niedrigen Gesamtfettgehalt der Spezialdiät begründet sein.

Konjugierte Linolsäure (CLA) zeigte in einer Vielzahl von Versuchen *in vitro* und *in vivo* antikarzinogene und metastasierungsinhibierende Potenz. Erklärungsansätze für den bislang nicht vollständig geklärten Wirkmechanismus der CLA sind die gesteigerte intrazelluläre LPO in Tumorzellen und der konsekutive Zelluntergang nach Schädigung durch zytotoxische LPO-Produkte. Die im Vergleich zu LA veränderte sterische Struktur der CLA könnte eine verringerte Synthese der prokarzinogenen Metabolite des Eicosanoidstoffwechsels durch herabgesetzte Metabolisierung an den beteiligten Enzymsystemen nach sich ziehen. In unserer Studie konnte eine signifikante Hemmung der hepatischen Metastasierung des duktales Pankreaskarzinoms des Syrischen Goldhamsters nicht nachvollzogen werden. In Ermangelung vergleichbarer Studien können tumorspezifische Ursachen hierbei nicht ausgeschlossen werden. Möglicherweise sind im Bezug auf den Gesamtfettgehalt veränderte Diätkompositionen notwendig, um die hoffnungsvollen Effekte, die CLA u.a. beim Mammakarzinom der Maus zeigen konnte, auf das Pankreaskarzinom zu übertragen.

## **Schlussfolgerungen und Ausblick**

Zukünftige Studien sollten mit veränderten Diätkompositionen (Hoch- vs. Niedrigfettgehalt mit aufsteigendem LA- bzw. CLA-Anteil) durchgeführt werden, um ein Wirkungsoptimum der Fettsäuren hinsichtlich LPO und hepatischer Metastasierung im chemisch induzierten duktalem Pankreaskarzinom des Syrischen Goldhamsters zu bestimmen.

Diätetisch verabreichte CLA könnte zukünftig eine Rolle in der Prävention von Metastasierung und der palliativen, antikachektischen Therapie des humanen Pankreaskarzinoms spielen.