

3 Ergebnisse

3.1 COX-2-Expression in Normalgewebe, atrophischen Drüsen, PIN und Prostatakarzinom

3.1.1 Vorwiegend negative Expression der COX-2 in Normalgewebe und atrophischen Prostatadrüsen

In 95,7% der Fälle zeigte das untersuchte Normalgewebe eine negative COX-2-Expression (Abbildung 2a, D). Die IRS-Werte lagen zwischen 0 und 8. Dabei war die COX-2-Färbung in 28,8% der Fälle komplett negativ (IRS 0). Knapp die Hälfte der Fälle (47,1%) wies einen IRS von 4 auf und nur 4 (3,8%) Fälle zeigten einen IRS von 8.

Auch die atrophischen Drüsen zeigten eine überwiegend (88,4%) negative COX-2-Expression (Abbildung 2a, B). Hier war die COX-2-Färbung in 29,8% der Fälle komplett negativ (IRS 0). Allein 37,5 % der Fälle entfielen auf einen IRS von 4.

In nicht-malignem Prostatagewebe wiesen sowohl glatte Muskelzellen als auch der Ductus ejaculatorius eine starke COX-2-Expression auf (Abbildung 2a, D). Letzterer wurde bei der Auswertung als interne Positivkontrolle genutzt.

3.1.2 Erhöhte Expression der COX-2 in Tumorgewebe und Prostatistischer Intraepithelialer Neoplasie

Die Expression der COX-2 im Tumorgewebe stellte sich als zytoplasmatische, perinukleär betonte granuläre Färbung dar (Abbildung 2a, A). Eine Positivität für die COX-2 im Tumorgewebe konnte in 44,7% der Fälle festgestellt werden. Die IRS-Werte lagen im Vergleich zur COX-2-Expression im Normalgewebe insgesamt höher und nahmen Werte zwischen 0 und 12 ein. Während die COX-2-Färbung nur in 15,4% der Fälle komplett negativ (IRS 0) war, wiesen 21,2% der Fälle einen IRS von 4 und 18,2% einen IRS von 9 auf.

In der Prostatistischen Intraepithelialen Neoplasie konnte in 72,1% der Fälle eine positive COX-2-Expression festgestellt werden (Tabelle 3) (Abbildung 2a, C). Die IRS-Werte lagen zwischen 0 und 12, wobei die meisten Fälle (je 27,9%) einen IRS von 8 bzw. 12 aufwiesen.

Die Präinkubation der Gewebeschnitte mit einem COX-2-blockierenden Peptid führte zu einem Verlust der COX-2-Immunreaktivität (Abbildung 2b, E und F).

Die testweise durchgeführten Färbungen mit dem polyklonalen anti-COX-2-Antikörper PG 27 zeigten ein ähnliches Färbeverhalten wie der in dieser Studie verwendete monoklonale Anti-COX-2-Antikörper von Cayman Chemical (Abbildung 2b, G und H).

Bei der statistischen Analyse zeigte sich im Vergleich zu Normalgewebe und atrophischen Drüsen ein signifikanter Anstieg der COX-2-Expression in Prostatakarzinom und Prostatistischer Intraepithelialer Neoplasie ($p < 0,0005$, χ^2 -Test) (Abbildung 3).

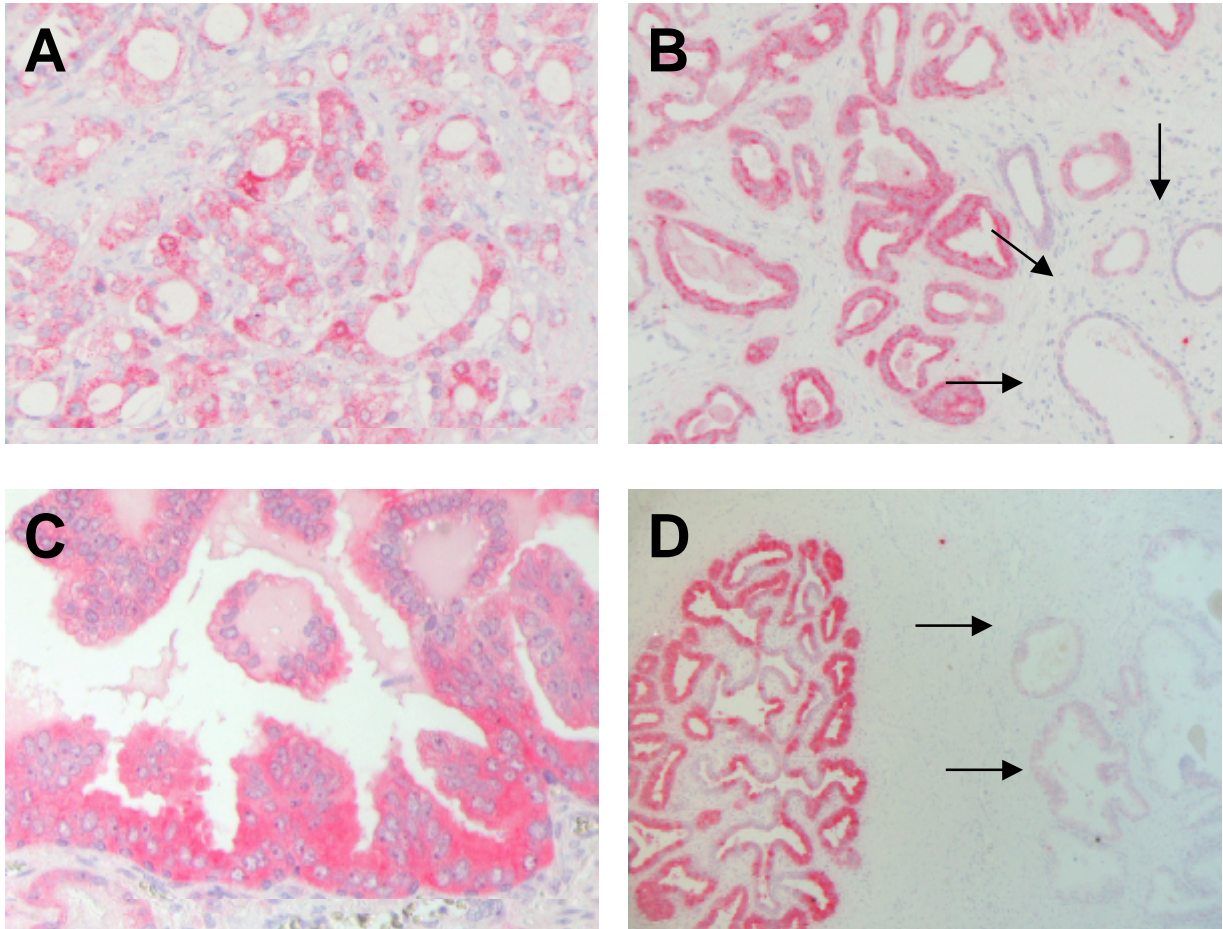


Abbildung 2a: Immunhistochemischer Nachweis der COX-2 im Prostatakarzinom. **A:** Starke COX-2-Expression im Prostatakarzinom (IRS 12). **B:** Prostatakarzinom mit hoher COX-2-Expression, daneben COX-2-negative atrophische Prostatadrüsen (Pfeile). **C:** Prostatistische Intraepitheliale Neoplasie (PIN) mit hochgradiger COX-2-Expression. **D:** Starke COX-2-Expression des Ductus ejaculatorius, der als interne Positivkontrolle genutzt wurde. Angrenzend normale Prostatadrüsen ohne erkennbare COX-2-Expression (Pfeile).

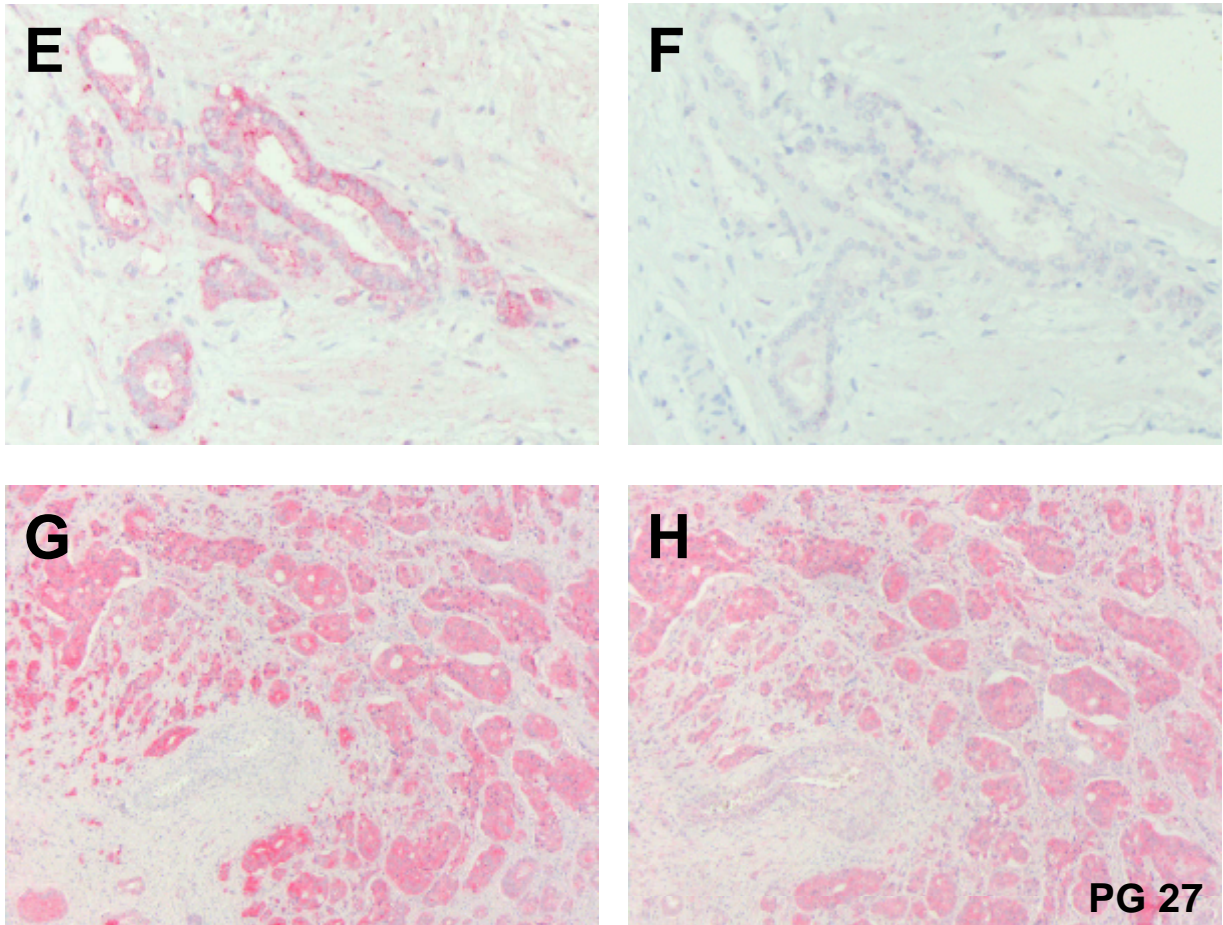


Abbildung 2b: Immunhistochemischer Nachweis der COX-2 im Prostatakarzinom. **E:** Prostatakarzinomdrüsen mit mäßiger COX-2-Expression. **F:** Die Präinkubation der Gewebeschnitte mit einem COX-2-blockierenden Peptid führte zu einem Verlust der COX-2-Immunreaktivität (gleiches Areal wie E). **G und H:** Der polyklonale Anti-COX-2-Antikörper PG 27 (**H**) zeigte ein ähnliches, jedoch leicht schwächeres Färbeverhalten wie der in dieser Studie verwendete monoklonale Anti-COX-2-Antikörper von Cayman Chemical (**G**).

Tabelle 3: COX-2-Expression in Karzinom, Prostatistischer Intraepithelialer Neoplasie (PIN), Normalgewebe und Atrophie

	Normalgewebe (n=93)	Atrophie (n=86)	PIN (n=86)	Karzinom (n=103)	p-Wert
COX-2-Expression					p<0,0005 [†]
Negativ	89 (95,7%)	76 (88,4%)	24 (27,9%)	57 (55,3%)	
Positiv	4 (4,3%)	10 (11,6%)	62 (72,1%)	46 (44,7%)	

[†] Chi²-Test

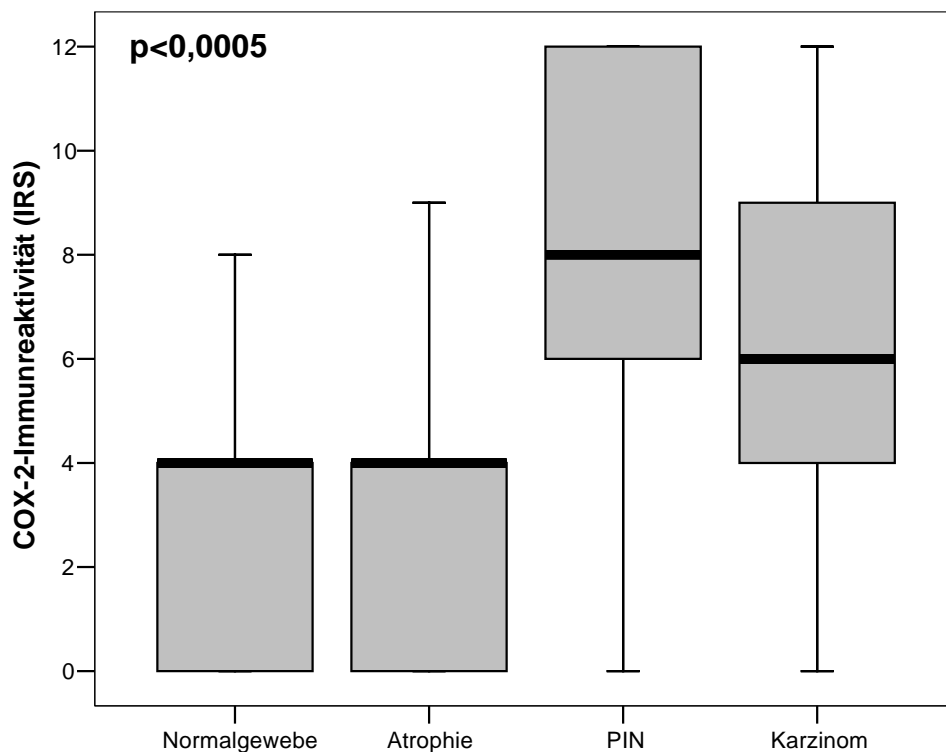


Abbildung 3: Boxplot- Erhöhte COX-2-Expression in Prostatistischer Intraepithelialer Neoplasie (PIN) und Prostatakarzinom verglichen mit normalem und atrophischem Prostatagewebe (p<0,0005, Chi²-Test)

3.2 Zytoplasmatische und nukleäre HuR-Expression in Normalgewebe und Prostatakarzinom

3.2.1 Prädominant nukleäre HuR-Expression im Normalgewebe

Da es sich bei HuR um ein Shuttling-Protein handelt und seine zelluläre Verteilung in Hinblick auf seine mRNA-stabilisierende Funktion untersucht werden sollte, wurden die zytoplasmatische und nukleäre Expression getrennt voneinander beurteilt.

In 99,0% des untersuchten Normalgewebes lag eine negative zytoplasmatische HuR-Expression vor (siehe Abbildung 4, A). Dabei war die zytoplasmatische Färbung in 84,6% der Fälle komplett negativ (IRS 0), während nur ein Fall einen IRS von 8 erreichte und damit als positiv gewertet wurde.

Dagegen war die nukleäre HuR-Expression im Normalgewebe in 83,7% der Fälle positiv (Abbildung 4, A), wobei die IRS-Werte zwischen 4 und 12 lagen und in den meisten Fällen einen IRS von 8 (25,0%) und 12 (54,8%) erreichten.

3.2.2 Signifikante Zunahme der zytoplasmatischen HuR-Expression im Tumorgewebe

Die zytoplasmatische HuR-Expression im Tumorgewebe war in 81,7% negativ (Abbildung 4, B und C). Verglichen mit der zytoplasmatischen HuR-Expression im Normalgewebe überwogen im Tumorgewebe höhere IRS-Werte. Im Prostatakarzinom war eine zytoplasmatische Färbung nur in 31,7% der Fälle komplett negativ, während 28,8% der Fälle einen IRS von 4 und 18,3 % der Fälle einen IRS von >8 erreichten und damit als positiv gewertet wurden. Bei der vergleichenden statistischen Analyse zeigte sich eine signifikante Zunahme der zytoplasmatischen HuR-Expression ($p < 0,0001$, exakter zweiseitiger Test nach Fisher) im Prostatakarzinom gegenüber dem Normalgewebe (Tabelle 4, Abbildung 5).

Eine positive nukleäre HuR-Färbung im Tumorgewebe konnte in 72,1% der Fälle beobachtet werden (Abbildung 4, B und C). Dabei entfielen je 35,0% der Fälle auf einen IRS von 8 bzw. 12. Die vergleichende statistische Analyse zeigte eine Abnahme der nukleären HuR-Expression im Prostatakarzinom gegenüber dem Normalgewebe mit einer grenzwertigen Signifikanz ($p = 0,065$, exakter zweiseitiger Test nach Fisher) (Tabelle 4, Abbildung 6).

Übereinstimmend mit seiner ubiquitären Expression wurde eine nukleäre HuR-Expression in Stromazellen beobachtet (Abbildung 4, A).

Bei der vergleichenden statistischen Analyse ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen den Immunreaktiven Scores der zytoplasmatischen und nukleären HuR-Expression (Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho 0,064, $p=0,517$).

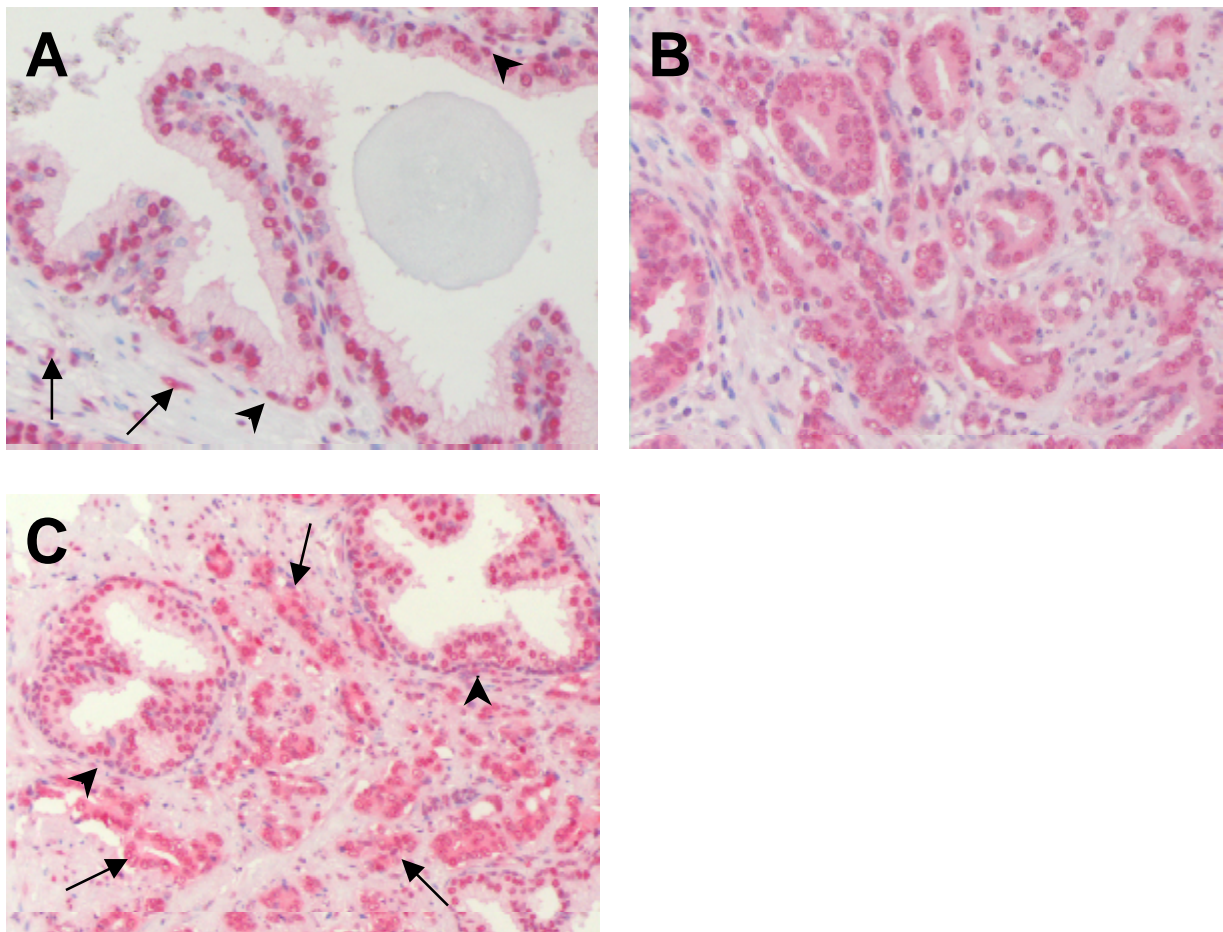


Abbildung 4: Immunhistochemische HuR-Expression im Prostatakarzinom. **A:** Normale Prostata Drüsen mit starker nukleärer HuR-Expression in den sekretorischen und basalen Epithelzellen und geringer zytoplasmatischer HuR-Expression (Pfeilspitzen). Stromazellen zeigen ebenfalls eine starke nukleäre HuR-Expression (Pfeile). **B:** Starke zytoplasmatische und nukleäre HuR-Expression im Prostatakarzinom. **C:** Atypische Drüsenverbände eines gering differenzierten Prostatakarzinoms mit hoher zytoplasmatischer und nukleärer HuR-Expression (Pfeile) breiten sich infiltrierend zwischen den ortsständigen normalen Prostata Drüsen aus, die ihrerseits eine vorwiegend nukleäre HuR-Immunreaktivität aufweisen (Pfeilspitzen).

Tabelle 4: Zytoplasmatische bzw. nukleäre HuR-Expression in Prostatakarzinom und Normalgewebe

	Normalgewebe (n=104)	Karzinom (n =104)	p-Wert
Zytoplasmatische HuR-Expression			<0,0001*
Negativ	103 (99,0%)	85 (81,7%)	
Positiv	1 (1,0%)	19 (18,3%)	
Nukleäre HuR-Expression			0,065*
Negativ	17 (16,3%)	29 (27,9%)	
Positiv	87 (83,7%)	75 (72,1%)	

* Exakter Test nach Fisher

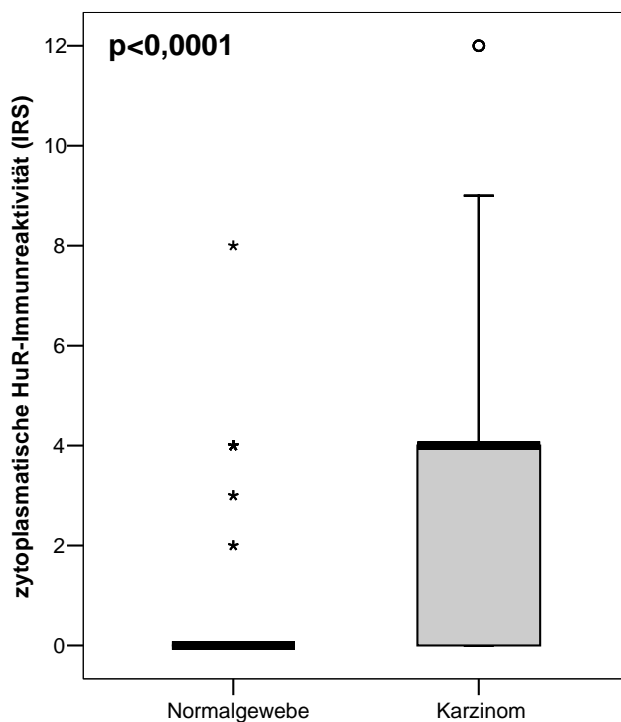


Abbildung 5: Boxplot- Signifikante Zunahme der zytoplasmatischen HuR-Expression im Prostatakarzinom verglichen mit Normalgewebe ($p < 0,0001$, exakter Test nach Fisher)

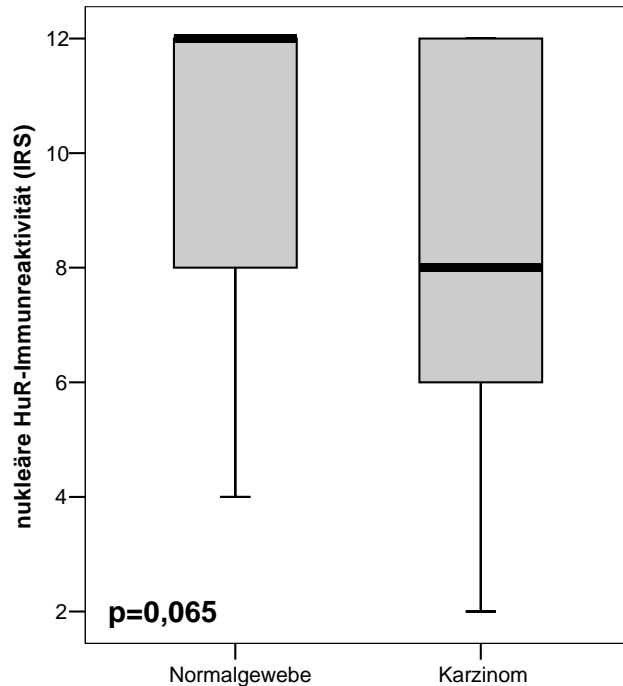


Abbildung 6: Boxplot- Abnahme der nukleären HuR-Expression im Prostatakarzinom gegenüber dem Normalgewebe mit grenzwertiger Signifikanz ($p=0,065$, exakter Test nach Fisher)

3.3 Korrelation der immunhistologischen Marker untereinander bzw. mit klinisch-pathologischen Parametern

3.3.1 Keine Korrelation zwischen der COX-2- bzw. HuR-Expression und ausgewählten klinisch-pathologischen Parametern

Hier wurde untersucht, ob sich die Expression der untersuchten Proteine COX-2 und HuR in Prostatakarzinomen mit bestimmten klinisch-pathologischen Parametern wie Tumorgröße, Nodalstatus, Metastasierung, Gleason-Grad, dem Patientenalter bei Diagnose oder dem intraoperativen Residualtumorstatus unterscheidet (Tabelle 5). In der statistischen Analyse konnte jedoch keine Korrelation zwischen der COX-2-Expression und den genannten Parametern festgestellt werden. Ebenso fanden sich keine Hinweise auf eine signifikante Korrelation der zytoplasmatischen HuR-Expression mit den aufgeführten klinisch-pathologischen Charakteristika (Tabelle 6).

Auch die nukleäre HuR-Expression korrelierte mit keinem der genannten Parameter (Tabelle 7).

Tabelle 5: Korrelation der COX-2 mit ausgewählten klinisch-pathologischen Parametern

Merkmal	Fallzahl	COX-2 negativ (IRS 0-6)	COX-2 positiv (IRS 7-12)	p-Wert
Fälle insgesamt	103 (100%)	57 (55,3%)	46 (44,7%)	
Alter bei Diagnose				0,321 [*]
<=63 Jahre	59 (100%)	30 (50,8%)	29 (49,2%)	
>63 Jahre	44(100%)	27 (61,4%)	17 (38,6%)	
pT				0,535 [†]
pT2	61 (100,0%)	34 (55,7%)	27 (44,3%)	
pT3	41 (100,0%)	23 (56,1%)	18 (43,9%)	
pT4	1 (100,0%)	0 (0%)	1 (100,0%)	
Differenzierungsgrad				0,529 [†]
G1 (Gl. 2-4)	9(100,0%)	4 (44,4%)	5 (55,6%)	
G2 (Gl. 5-6)	32(100,0%)	16 (50,0%)	16 (50,0%)	
G3 (Gl. 7-10)	62(100,0%)	37 (59,7%)	25 (40,3%)	
Residualtumorstatus				0,074 [*]
R0	59(100,0%)	28 (47,5%)	31 (52,5%)	
R1	44(100,0%)	29 (65,9%)	15 (34,1%)	

[†] Chi²-Test

^{*} Exakter Test nach Fisher

Tabelle 6: Korrelation der zytoplasmatischen HuR-Expression mit ausgewählten klinisch-pathologischen Parametern

Merkmal	Fallzahl	HuR zytoplasmatisch negativ (IRS 0-6)	HuR zytoplasmatisch positiv (IRS 7-12)	p-Wert
Fälle insgesamt	104 (100%)	85 (81,7%)	19 (18,3%)	
Alter bei Diagnose				1,000*
<=63 Jahre	60 (100%)	49 (81,7%)	11 (18,3%)	
>63 Jahre	44(100%)	36 (81,8%)	8 (18,2%)	
pT				0,675 [†]
pT2	62 (100%)	52 (83,9%)	10 (16,1%)	
pT3	41 (100%)	32 (78,0%)	9 (22,0%)	
pT4	1 (100%)	1 (100,0%)	0	
Differenzierungsgrad				0,384 [†]
G1 (Gleason 2-4)	9 (100%)	8 (88,9%)	1 (11,1%)	
G2 (Gleason 5-6)	33 (100%)	29 (87,9%)	4 (12,1%)	
G3 (Gleason 7-10)	62 (100%)	48 (77,4%)	14 (22,6%)	
Residualtumorstatus				0,320*
R0	60 (100%)	47 (78,3%)	13 (21,7%)	
R1	44 (100%)	38 (86,4%)	6 (13,6%)	

[†] Chi²-Test

* Exakter Test nach Fisher

Tabelle 7: Korrelation der nukleären HuR-Expression mit ausgewählten klinisch-pathologischen Parametern

Merkmale	Fallzahl	HuR nukleär negativ (IRS 0-6)	HuR nukleär positiv (IRS 7-12)	p-Wert
Fälle insgesamt	104 (100%)	29 (27,9%)	75 (72,1%)	
Alter bei Diagnose				0,271*
<=63 Jahre	60 (100%)	14 (23,3%)	46 (76,7%)	
>63 Jahre	44 (100%)	15 (34,1%)	29 (65,9%)	
pT				0,799 [†]
pT2	62 (100%)	18 (29,0%)	44 (71,0%)	
pT3	41 (100%)	11 (26,8%)	30 (73,2%)	
pT4	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	
Differenzierungsgrad				0,742 [†]
G1 (Gleason 2-4)	9 (100%)	2 (22,2%)	7 (77,8%)	
G2 (Gleason 5-6)	33 (100%)	8 (24,2%)	25 (75,8%)	
G3 (Gleason 7-10)	62 (100%)	19 (30,6%)	43 (69,4%)	
Residualtumorstatus				0,186*
R0	60 (100%)	20 (33,3%)	40 (66,7%)	
R1	44 (100%)	9 (20,5%)	35 (79,5%)	

[†] Chi²-Test

* Exakter Test nach Fisher

3.3.2 Signifikante Korrelation zwischen COX-2- und zytoplasmatischer HuR-Expression

In mehreren zellbiologischen Studien wurde für HuR eine COX-2-mRNA-stabilisierende Funktion beschrieben. Daher wurde hier eine Korrelation zwischen der Expression der beiden Proteine COX-2 und HuR in humanem Tumorgewebe untersucht. Bei der statistischen Analyse zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen den Immunreaktiven Scores der COX-2- und zytoplasmatischen HuR-Expression (Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho 0,273, $p=0,005$). Eine erhöhte COX-2-Expression war demnach mit einer positiven zytoplasmatischen HuR-Färbung assoziiert. Die nukleäre HuR-Expression korrelierte hingegen nicht mit der COX-2-Expression (Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho 0,053, $p=0,598$) (Tabelle 8).

Tabelle 8: Korrelation der COX-2-Expression mit der zytoplasmatischen und nukleären HuR-Expression im Prostatakarzinom

Merkmal	Fallzahl	COX-2	COX-2	p-Wert
		negativ (IRS 0-6)	positiv (IRS 7-12)	
	103 (100%)	57 (55,3%)	46 (44,7%)	
Zytoplasmatische HuR-Expression				0,005*
Negativ	85 (100%)	50 (58,8%)	35 (41,2%)	
Positiv	18 (100%)	7 (38,9%)	11 (61,1%)	
Nukleäre HuR-Expression				0,598*
Negativ	29 (100%)	18 (62,1%)	11 (37,9%)	
Positiv	74 (100%)	39 (52,7%)	35 (47,3%)	

* Korrelation nach Spearman-Rho

3.4 Überlebensanalysen

3.4.1 Univariate Überlebensanalyse (Kaplan-Meier)

Als Parameter für die Tumorprogression wurde das sogenannte PSA-Rezidiv gewählt. Als PSA-Rezidiv galt ein Anstieg des Serum-PSA-Spiegels über 0,04 ng/ml. Die Zeit zwischen Diagnose und einem Serum-PSA-Anstieg über 0,04 ng/ml galt als Äquivalent für das rezidivfreie Überleben. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Durchschnitt 39 Monate (2-104 Monate). Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Diagnose betrug 62 Jahre (47-72 Jahre).

3.4.1.1 *Tumorgröße ist ein signifikanter prognostischer Parameter*

Bei der univariaten Überlebensanalyse nach Kaplan-Maier erwies sich die Tumorgröße (pT) als prognostisch relevanter Parameter ($p=0,0041$). Vergleich man frühe Tumorstadien (pT2) mit kapselüberschreitendem Wachstum (pT3-4), wurde dies noch deutlicher ($p=0,0025$) (Tabelle 9, Abbildung 7). Alle anderen untersuchten klinisch-pathologischen Parameter (Metastasierung, Gleason-Grad, Residualtumorstatus) erreichten bei der statistischen Analyse keine signifikante prognostische Relevanz (Tabelle 9).

Tabelle 9: Einfluss ausgewählter klinisch-pathologischer Parameter auf das PSA-rezidivfreie Überleben

Merkmal	Anzahl der Fälle	Anzahl der Ereignisse	Mittlere PSA-rezidivfreie Überlebenszeit (Monate ± SE)	p-Wert (Log-Rank- Test)
pT2 versus pT3-4				0,002
pT2	62	15	80,0 (5,59)	
pT3-4	42	20	47,6 (4,7)	
Differenzierungsgrad				0,426
G1 (Gleason 2-4)	9	1	75,6 (9,2)	
G2 (Gleason 5-6)	33	12	66,1 (7,7)	
G3 (Gleason 7-10)	62	22	66,7 (6,0)	
Residualtumorstatus				0,365
R0	60	19	72,7 (5,8)	
R1	44	16	50,4 (3,4)	
Alter bei Diagnose				0,270
≤63 Jahre	60	24	64,0 (5,8)	
>63 Jahre	44	11	65,8 (4,7)	
Präoperativer PSA-Wert				0,255
≤8,6 ng/ml	48	14	74,5 (6,1)	
>8,6 ng/ml	48	20	60,7 (6,4)	

SE=Standardabweichung

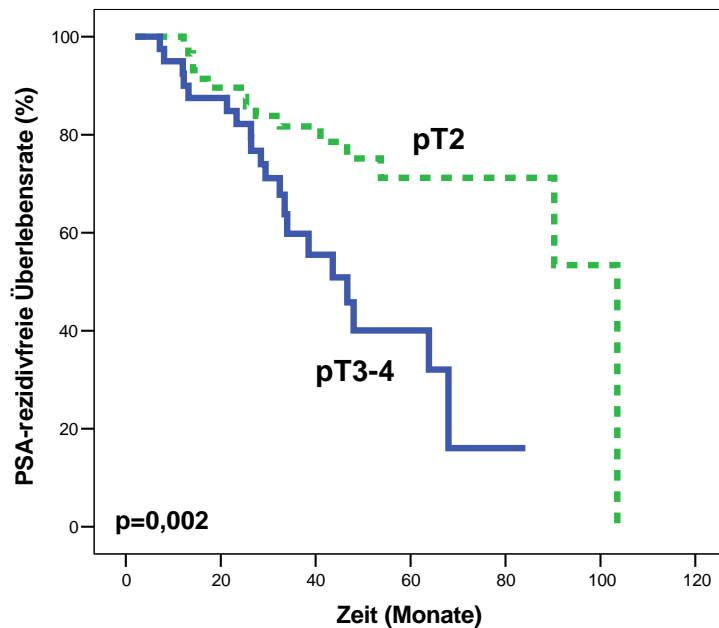


Abbildung 7: Univariate Überlebensanalyse (Kaplan-Meier): Die Tumorgröße als prognostisch relevanter Parameter ($p=0,002$, Log-Rank-Test)

3.4.1.2. *Keine prognostische Relevanz der COX-2-Expression*

Darüber hinaus sollte die prognostische Relevanz der COX-2-Expression im Prostatakarzinom untersucht werden. In der univariaten Überlebensanalyse nach Kaplan-Maier zeigte sich jedoch kein prognostischer Einfluss der COX-2-Expression auf das Überleben (Log-Rank-Test, $p=0,08482$) (Tabelle 10, Abbildung 8).

3.4.1.3. *Abnahme der nukleären HuR-Expression als Indikator für ein früheres PSA-Rezidiv*

Bei der univariaten Überlebensanalyse nach Kaplan-Maier konnte die nukleäre HuR-Expression als prognostisch relevanter Faktor identifiziert werden ($p=0,0308$) (Tabelle 10, Abbildung 9). Patienten mit Prostatakarzinomen, die eine positive nukleäre HuR-Expression aufwiesen, hatten demnach eine längere PSA-rezidivfreie Überlebenszeit verglichen mit Patienten mit Tumoren ohne nukleäre HuR-Expression. Dagegen zeigte die zytoplasmatische HuR-Expression keinen prognostischen Einfluss auf das PSA-rezidivfreie Überleben (Tabelle 10).

Tabelle 10: Einfluss der COX-2-Expression und der zytoplasmatischen bzw. nukleären HuR-Expression auf das PSA-rezidivfreie Überleben

Merkmal	Anzahl der Fälle	Anzahl der Ereignisse	Mittlere PSA-rezidivfreie Überlebenszeit (SE)	p-Wert (Log-Rank- Test)
COX-2-Expression (n=103)				0,8482
Negativ	57	20	65,0 (5,0)	
Positiv	46	14	72,4 (7,2)	
Zytoplasmatische HuR- Expression				0,8078
Negativ	85	29	67,5 (5,1)	
Positiv	19	6	73,9 (9,5)	
Nukleäre HuR- Expression				0,0308
Negativ	29	12	43,0 (4,6)	
Positiv	75	23	72,9 (5,1)	

SE=Standardabweichung

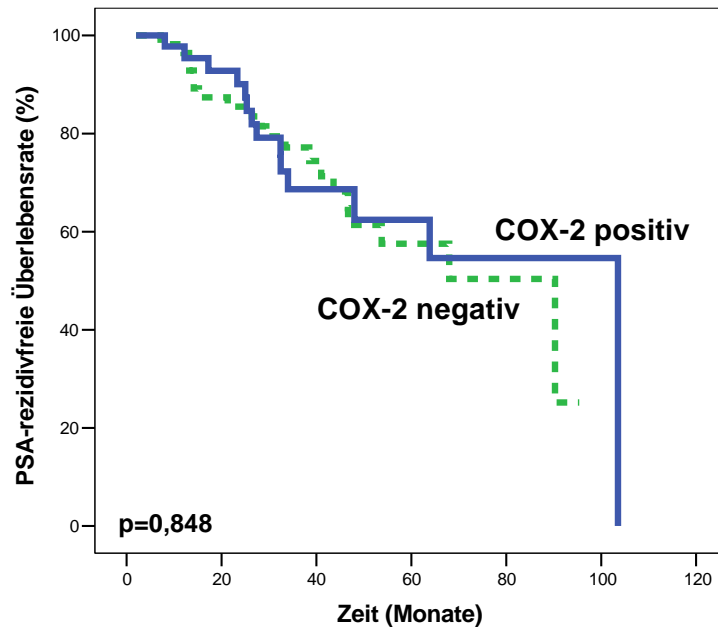


Abbildung 8: Univariate Überlebensanalyse (Kaplan-Meier): Die COX-2-Expression zeigt keine signifikante prognostische Relevanz für das PSA-rezidivfreie Überleben ($p=0,848$, Log-Rank-Test).

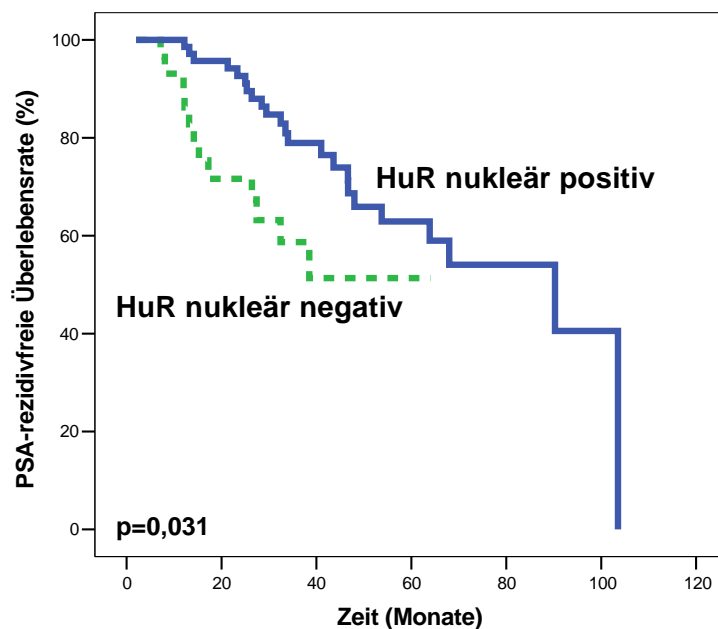


Abbildung 9: Univariate Überlebensanalyse (Kaplan-Meier): Ein Verlust der nukleären HuR-Expression ist signifikant mit einem kürzeren PSA-rezidivfreien Überleben assoziiert ($p=0,0308$, Log-Rank-Test).

3.4.1.4. Nukleäre HuR-Expression und Tumorgroße sind unabhängige prognostische Parameter im untersuchten Studienkollektiv

Um zu untersuchen, ob die nukleäre HuR-Expression ein unabhängiger Prognoseparameter ist, wurde eine explorative Cox-Regressions-Analyse durchgeführt. Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Signifikanz dieser Analyse aufgrund der geringen Anzahl der prognostisch signifikanten Parameter in der univariaten Analyse des hier untersuchten Studienkollektivs limitiert ist.

Neben der nukleären HuR-Expression wurde der ebenfalls signifikante prognostische Faktor, die Tumorgroße, und zusätzlich das Patientenalter in die explorative multivariate Überlebensanalyse miteinbezogen. Dabei stellte sich heraus, dass die nukleäre HuR-Expression ein unabhängiger signifikanter Prognoseparameter blieb ($p=0,009$). Das relative Risiko eines PSA-Rezidivs für Patienten mit nukleär HuR-positiven Tumoren war weniger als halb so groß als bei Patienten mit nukleär HuR-negativen Prostatakarzinomen (Relatives Risiko=0,368). Auch die Tumorgroße stellte sich in der multivariaten Analyse als unabhängiger Prognosefaktor heraus (Relatives Risiko=3,157, $p=0,002$) (Tabelle 11). Wurden die etablierten Prognosefaktoren wie der Gleason-Grad und der präoperative PSA-Wert in die multivariate Analyse miteingeschlossen, blieb die reduzierte nukleäre HuR-Expression weiterhin ein unabhängiger Prognosefaktor (Relatives Risiko=0,406, $p=0,023$).

Tabelle 11: Multivariate Überlebensanalyse (Cox-Regression)- Verlust der nukleären HuR-Expression und Tumorgroße als unabhängige Prognosefaktoren.

Charakteristika	Relatives Risiko	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Alter bei Diagnose	0,964	0,905-1,026	0,245
Nukleäre HuR-Expression	0,368	0,175-0,775	0,009
pT (pT2 versus pT3-4)	3,157	1,552-6,424	0,002

3.5 Untersuchung der COX-2 im Zellkulturmodell

3.5.1 Expression der COX-2 in Prostatakarzinom-Zelllinien

Zusätzlich zu den oben aufgeführten immunhistochemischen Experimenten wurde in den Prostatakarzinomzelllinien PC-3, LnCaP und DU 145 die COX-2-Expression mittels Western Blot untersucht. Dabei fand sich in der nicht-androgenresponsiven Zelllinie PC-3 eine basale COX-2-Expression (Abbildung 10). In den Zelllinien DU 145 und LnCaP war dagegen keine basale Expression der COX-2 nachweisbar.

3.5.2 Induktion der COX-2-Expression durch IL-1 β und TPA

Darüberhinaus sollte untersucht werden, ob sich die COX-2-Expression durch die Zugabe von IL-1 β bzw. der Phorbol ester TPA induzieren lässt. In der Tat zeigte sich in drei unabhängigen Experimenten in der Zelllinie PC-3 eine deutlich verstärkte COX-2-Expression nach Inkubation mit TPA und ein mäßiger Anstieg nach Gabe von IL-1 β (Abbildung 10). In LnCaP-Zellen führte IL-1 β zu einem leichten Anstieg der COX-2-Proteine (Abbildung 11). Im Gegensatz dazu konnte in der Zelllinie DU 145 nach Zusatz von TPA oder IL-1 β keine Induktion der COX-2-Expression beobachtet werden (Abbildung 12).

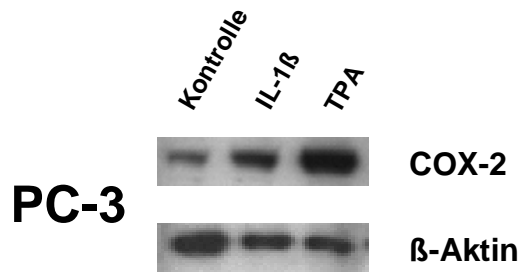


Abbildung 10: COX-2-Expression in PC-3-Zellen ohne und nach Gabe von IL-1β bzw. TPA im Western Blot

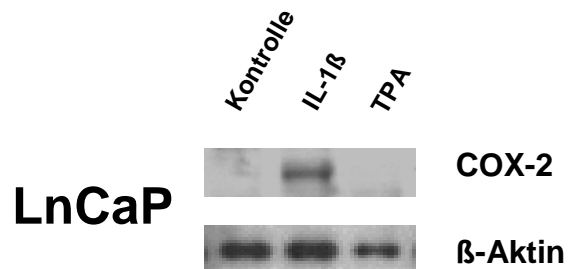


Abbildung 11: COX-2-Expression in LnCaP-Zellen ohne und nach Gabe von IL-1β bzw. TPA im Western Blot

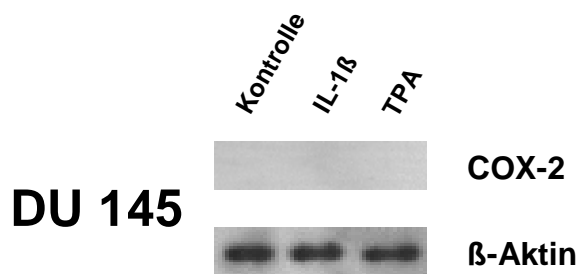


Abbildung 12: COX-2-Expression in DU 145-Zellen ohne und nach Gabe von IL-1β bzw. TPA im Western Blot