

## 6 Zusammenfassung

Zahlreiche epidemiologische Daten sprechen dafür, dass Östrogene eine protektive Wirkung bezüglich des Kolonkarzinomrisikos haben. So konnte nachgewiesen werden, dass Frauen seltener kolorektale Karzinome entwickeln als Männer, und dass sowohl Schwangerschaften als auch eine Hormonersatztherapie invers mit dem Auftreten von Dickdarntumoren korrelieren. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass der Östrogenrezeptor beta (ER $\beta$ ) eine entscheidende Rolle bei der Vermittlung der protektiven Effekte von Östrogenen im kolorektalen Gewebe spielt.

Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, ob es Unterschiede in der Höhe der ER $\beta$  Expression zwischen normaler Kolonmukosa und Kolonkarzinomgewebe gibt. Des Weiteren wurde untersucht, ob in gesundem und erkranktem Kolongewebe geschlechtsspezifische Unterschiede in der ER $\beta$  Expression zu beobachten sind und ob ein Zusammenhang zwischen der Höhe der ER $\beta$  Expression im Tumorgewebe und dem Tumorstadium besteht.

Dafür wurde mittels RT-PCR und Western Blot Analyse die Expression des ER $\beta$  in tumorfreien Gewebeproben sowie in den korrespondierenden Tumorgeweben von 64 Patienten (33 Männer und 31 Frauen) mit einem kolorektalen Karzinom untersucht. Es konnte in der normalen Kolonmukosa aller Patienten mit beiden Verfahren eine hohe ER $\beta$  Expression nachgewiesen werden. Dagegen war in den korrespondierenden Gewebeproben aus den Tumorarealen eine statistisch signifikante Minderung der Rezeptorexpression sowohl mittels der RT-PCR als auch der Western Blot Analyse zu beobachten. Interessanterweise zeigte sich hierbei auf der Ebene des ER $\beta$  Proteins eine sehr viel stärkere Reduktion der Expression, als auf der Ebene der ER $\beta$  mRNA. Der Grund hierfür ist eventuell in einem posttranskriptionellen Mechanismus der „Downregulation“ des Rezeptors zu suchen. Beim geschlechtsspezifischen Vergleich waren mit beiden Analyseverfahren im tumorfreien Dickdarmgewebe keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen in der Höhe der ER $\beta$  Expression zu beobachten. In den Tumorproben zeigten sich unterschiedliche Ergebnisse. Auf der Ebene der mRNA waren keine geschlechtsspezifischen Unterschiede zu beobachten, während auf der Ebene des ER $\beta$  Proteins die Expression des Östrogenrezeptors bei Männern statistisch signifikant niedriger war, als bei Frauen.

Bei der Auswertung der Daten für die Tumorstadien, den Lymphknotenbefall und die Differenzierungsgrade zeigten sich unterschiedliche Ergebnisse für die ER $\beta$  mRNA und das ER $\beta$  Protein. Auf der Ebene der ER $\beta$  mRNA war eine zunehmende Tumorgröße oder ein vermehrter

Lymphknotenbefall mit einer statistisch signifikanten Minderung der Expression assoziiert. Dahingegen war für diese Parameter keine Korrelation der Expression des ER $\beta$  Proteins zu beobachten. Die Ursache dafür ist unklar. Anders verhielt es sich für die einzelnen Differenzierungsgrade. Auf der Ebene der ER $\beta$  mRNA zeigten sich für alle Stadien etwa gleich hohe Expressionsniveaus. Dahingegen korrelierte auf der Ebene des ER $\beta$  Proteins eine zunehmende Entdifferenzierung der Tumoren mit einer Reduktion der Rezeptorexpression, wobei diese lediglich bei den Männern statistisch signifikant war.

Ein prognostisch ungünstigerer Dickdarmtumor scheint also auf unterschiedlichen Ebenen der Gentranskription mit einer verminderten Expression des ER $\beta$  einherzugehen. Dieses Ergebnis unterstützt die Hypothese, dass ER $\beta$  eine Rolle als Tumorsuppressor hat und in Anwesenheit von Östrogen die Zelle vor unkontrollierter Proliferation und maligner Transformation schützt. Möglicherweise eröffnen sich dadurch neue Therapieansätze. Es ist in Prostatakarzinomen nachgewiesen worden, dass das Einbringen von ER $\beta$  zu einer Hemmung der Invasion und Proliferation des Tumorgewebes führt. Diese Wirkung war bei zusätzlicher Substitution von Östradiol noch stärker ausgeprägt. Diesen Effekt könnte man sich auch in der Therapie des kolorektalen Karzinoms zu Nutze machen, um eine weitere Ausbreitung eines bereits vorhandenen Karzinoms zu verhindern und somit die Prognose für den Patienten zu verbessern. Eventuell stellt auch eine Hormonersatztherapie eine weitere Therapieoption bei genetisch oder familiär vorbelasteten Patienten dar, denn in verschiedensten Studien konnte nachgewiesen werden, dass bei Frauen, die postmenopausal Hormone einnahmen, das Kolonkarzinomrisiko signifikant reduziert ist gegenüber den Frauen, die nie Hormone in der Postmenopause einnahmen. Hierfür muss allerdings getestet werden, welche Dosen für eine signifikante Risikominderung notwendig sind und ob diese in einem angemessenen Verhältnis zu den möglichen Nebenwirkungen stehen.