

Christian W. Schaaf  
Dr. med.

## **Einfluss von Curcumin auf Wachstum, Apoptose und Hormonsekretion von Hypophysentumorzellen**

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Tobias Schilling

Nach wie vor existieren nur unzureichende pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten für Hypophysenadenome, welche die zweithäufigste intrakranielle Tumorart darstellen. Um das Wachstum und die Tumorprogression aller Hypophysenadenome und die exzessive Hormonsekretion bei hormonproduzierenden Hypophysenadenomen effektiv zu zügeln, sind nebenwirkungsarme Pharmaka mit geringem Risiko einer Resistenzentwicklung nötig. Curcumin aus der Wurzel der *Curcuma longa* hat in den letzten Jahren aufgrund anti-proliferativer und pro-apoptotischer Eigenschaften bei Tumorzellen große Bedeutung in der medizinischen Forschung erhalten und findet bereits Anwendung in verschiedenen klinischen Studien. Ziel dieser Arbeit war es, die Wirkung von Curcumin auf Wachstum, Apoptose und Hormonsekretion von Hypophysentumorzellen zu untersuchen. Zusätzlich sollte evaluiert werden, in welchem Umfang Curcumin angiogene Faktoren wie VEGF-A, HIF1 $\alpha$  sowie immunmodulatorische Faktoren wie IL-6 und NF $\kappa$ B beeinflusst.

Erstmalig wurde anhand des Tritium-Thymidin-Proliferationsassays gezeigt, dass Curcumin bei den kortikotropen AtT20-, lactosomatotropen GH3-, somatotropen MtT/S-, follikulostellaren TtT/GF- sowie humanen Hypophysentumorzellen eine signifikante Hemmung der Proliferation auslöst. Hierbei wurde eine Dosis-Wirkungs-Beziehung mit unterschiedlichen Ausprägungen bei den einzelnen Zelllinien festgestellt. Die Proliferationshemmung, die mit einem G2/M-Zellzyklusarrest und der Reduktion von Zellzyklusproteinen wie Cyclin D<sub>1</sub> und CDK4 einhergeht, konnte durch den Nachweis von verringert exprimierten wachstumsfördernden Proteinen wie p-AKT bestätigt werden. Zusätzlich wurde erstmalig mit einem dreidimensionalen Colony-Formation-Softagar-Assay die Inhibition der Koloniebildung durch Curcumin demonstriert. Die Induktion von Apoptose in den verschiedenen Zelllinien wurde mittels FACS (Annexin-V-FITC und 7-AAD Färbung), einem Cell-Death-ELISA sowie der Untersuchung von apoptotischen Schlüsselproteinen wie Bcl-2 und Caspase 3 eindeutig nachgewiesen. Dabei zeigte sich auch in humanen Hypophysentumorzellen eine signifikante Induktion von Apoptose durch Curcumin.

In Bezug auf die Hormonsekretion konnte erstmalig eine signifikante Reduktion von ACTH in AtT20-Zellen, GH und Prolaktin in GH3-Zellen sowie eine Reduktion der stimulierten, nicht aber der unstimulierten Hormonsekretion in Rattenhypophysenvorderlappenzellen gezeigt werden.

In den untersuchten inaktiven, laktotropen, laktosomatotropen, somatotropen und thyreotropen humanen Hypophysenadenomen zeigte sich in der überwiegenden Mehrzahl neben einer signifikanten Reduktion der Proliferation und Induktion von Apoptose auch eine signifikante Reduktion der jeweiligen Hormonsekretion (Prolaktin, GH, TSH).

Die Untersuchung angiogener und immunmodulatorischer Faktoren zeigte ebenfalls deutliche und bisher nicht beschriebene Effekte bei Hypophysentumorzellen: Curcumin reduzierte die VEGF-Sekretion in MtT/S- und GH3-Zellen und unterdrückte die Hypoxie-induzierte HIF1 $\alpha$ -Stimulation in TtT/GF-Zellen nach 12-stündiger Curcumin-Vorbehandlung. Ebenfalls konnte Curcumin in diesen Zellen die LPS-stimulierte IL-6-Sekretion, die Genexpression des Toll-

like Rezeptors 4 und die Proteinexpression von NFκB signifikant reduzieren, was weitere Mechanismen der antiproliferativen und proapoptotischen Eigenschaften von Curcumin aufzeigt. Außerdem unterstützen die Ergebnisse die Hypothese, dass Curcumin als lipophiles und membrangängiges Molekül auch unmittelbar in die transkriptionelle Regulation im Zellkern eingreift.

Summa summarum wurde in der vorliegenden Arbeit gezeigt, dass Curcumin bei Hypophysentumorzellen ein breites Spektrum von antitumorigenen Eigenschaften aufweist und in der Lage ist, die hypophysäre Hormonsekretion zu drosseln. Diese Ergebnisse machen Curcumin zu einer vielversprechenden Substanz für die zukünftige pharmakologische Behandlung von Hypophysenadenomen. Da sich diese Wirkungen *in vitro* im Bereich von 5 - 30 μM abspielen, wird es für den erstrebenswerten Einsatz von Curcumin in der Pharmakotherapie *in vivo* nötig sein, die Bioverfügbarkeit durch spezielle Applikationsformen bzw. den Schutz vor hepatischer Inaktivierung zu erhöhen oder anhand der gefundenen Mechanismen Curcumin-ähnliche Substanzen mit gesteigerter Wirksamkeit zu entwickeln.