

Robert Wolf
Dr. med.

Effekte von Nemoroson auf Xenotransplantat-Tumore aus Pankreaskarzinomzelllinien

Promotionsfach: Chirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Jens Werner

Nemoroson ist ein polyisoprenyliertes Benzophenon. Die Ergebnisse aus *in vitro* Behandlungen verschiedener Krebszelllinien mit Nemoroson zeigten eine zytotoxische Wirkung. In einem Xenotransplantat-Mausmodell mit Pankreaskarzinomzelllinien wurden in dieser Arbeit die Grundlagen der antitumoralen Wirkung, der Bioverfügbarkeit, der Kinetik und der Metabolisierung von Nemoroson untersucht. Es wurden Messungen von Tumolvolumen und Körpergewicht unter Nemoroson-Behandlung *in vivo* erhoben. Nach Abschluss des Tierversuches wurden Tumorgewebe von behandelten und unbehandelten Tieren mit Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Antikörpern gegen KI67 und gegen Caspase3 gefärbt und verglichen. Desweiteren wurde für die Ribonukleinsäure behandelter Tumore eine Genexpressionsanalyse für Signalwegs- und Cluster-Analysen mit Hilfe DNA-Microarrays durchgeführt und in einer quantitativen real-time PCR (Polymerase-Kettenreaktion) validiert. Um Aufschluss über die Metabolisierung und Bioverfügbarkeit von Nemoroson zu erhalten, wurden Blutproben klinisch und pharmakokinetisch mit Hochdurchfluss-Chromatografie und Massenspektrometrie analysiert. Schließlich wurden in einem Calcein-Assay mit Fluoreszenzmessung der Einfluss von Nemoroson auf den Efflux von Calcein über *Multidrug-Resistance-Related* Proteine aus CaCo2-Zellen gemessen und mit Verapamil, Cyclosporin A, Glucose und Hyperforin verglichen. Der parallele Tierversuch mit Capan-1 Zellen erbrachte bereits *in vivo* keine signifikanten Ergebnisse aufgrund eines anders gewählten Lösungsmittels.

Die Hauptergebnisse des MIA-PaCa-2 Versuches waren:

- Der Nemoroson-induzierte Wachstumsstopp von MIA-PaCa-2-Zellen konnte in dieser Arbeit von *in vitro* Versuchen auf das *in vivo* Modell übertragbar werden.
- Es wurden histologische sowie signifikante Regulierungsunterschiede im Genexpressionsprofil und in der Cluster-Analyse nach Nemoroson-Behandlung gezeigt. Im Focus standen vor allem Gene zur Detoxifizierung, Apoptose und der Regulation des Ionenhaushaltes der Zelle.

- Regulierungsunterschiede wurden mittels einer quantitativen real-time PCR validiert.
- Es fanden sich signifikante Veränderungen in den Signalwegen „Zelltod“ und „Zellwachstum“ durch die Behandlung mit Nemoroson.
- Es konnten im Plasma neun Abbauprodukte von Nemoroson detektiert und ihre Kinetik beschrieben werden.
- Es ließ sich keine Verschiebung des Differenzialblutbildes und kein Gewichtsverlust aufgrund der Behandlung mit Nemoroson nachweisen.
- Nemoroson wurde nicht in signifikantem Maß über *Multidrug-Resistance-Related* Proteine aus der Zelle ausgeschleust.

Nemoroson wirkt signifikant auch *in vivo* antitumoral, seine biologische Verfügbarkeit ist messbar und wird mit signifikantem Einfluss auf die Genexpression verstoffwechselt. Somit lassen sich die Ergebnisse dieser Arbeit als Schlussfolgerungen eines Pilotversuches betrachten und könnten der Ausgangspunkt für die Planung detaillierterer *in vivo* Versuche zur weiteren Differenzierung der Metabolite sein.