

Jolantha Ursula Hafner

Dr. med.

Einfluß der Arachidonsäure und ihrer 5-Lipoxygenase-Metaboliten auf das Wachstum der menschlichen Brustkrebszelllinie MCF-7

Geboren am 31.08.1963 in Föhrendorf/Oberschlesien

Reifeprüfung am 10.05.1982 in Oppeln

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 89/90 bis WS 97/98

Physikum am 30.03.1992 an der Ruprecht-Karls-Universität in Heidelberg

Klinisches Studium an der Ruprecht-Karls-Universität in Heidelberg

Praktisches Jahr im Krankenhaus Salem in Heidelberg

Staatsexamen im April 1998

Promotionsfach: Frauenheilkunde

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. Th. Rabe

Die Forschungsergebnisse der letzten Jahre zeigen, daß Eikosanoide und vor allem 5-Lipoxygenase-Metaboliten der Arachidonsäure eine Rolle in der Wachstumskontrolle von Tumorzellen spielen können. Die Veröffentlichungen zu diesem Thema sind uneinheitlich und beschreiben vorwiegend die indirekte Wirkung der Eikosanoide.

Das Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung und Dokumentation der direkten Wirkung der Leukotriene auf die menschliche Brustkrebszelllinie MCF-7. Hierbei wurde das MTT-Proliferationsverfahren und der ³H-Tymidintest als Wachstumsindikator der Zellen benutzt. Es wurde nachgewiesen, daß LTB₄ und LTD₄ in Konzentrationen zwischen 0,1 bis 1000 pM eine hemmende Wirkung auf die MCF-7-Zellen ausüben. Andere untersuchte Leukotriene wie LTC₄ und LTE₄ haben keine Wirkung auf die Zellen gezeigt.

Beim ³H-Tymidintest betrug die Hemmung für LTB₄ 23,5% bis 47,1% und für LTD₄ 26,5% bis 50,0%. Für LTB₄ wurde die stärkste Hemmung um 47,1% in der Konzentration von 1 pM beobachtet. Bei LTD₄ trat die stärkste Hemmung von 50,0% bei einer Konzentration von 0,1 pM auf.

Bei Anwendung der MTT-Methode zeigte sich eine hemmende Tendenz für LTB₄ von 25,1% bei einer Konzentration von 1000 pM und für LTD₄ von 22,9% bei einer Konzentration von 100 pM.

Die Wirkung der Arachidonsäure und ihrer 5-LO-Metaboliten 5-HETE, 12-HETE und 15-HETE wurde ebenfalls untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, daß das Enzym 5-LO statistisch signifikant und abhängig von der Konzentration die ³H-Tymidininkorporation in den Zellen hemmt. Hierbei betrug die Hemmung 19,0% für die Konzentration von 0,1 U/ml, 41,8% für die Konzentration von 0,2 U/ml und 79,1% für die Konzentration von 0,5 U/ml.

Bei der Anwendung der MTT-Methode betrug die Hemmung bei einer Konzentration von 1 U/ml 45,4%, bei 0,5 U/ml 29,5%, bei 0,2 U/ml 14,8% und bei 0,1 U/ml 13,4%.

Außerdem wurde nachgewiesen, daß MCF-7-Zellen unter der Stimulation mit dem 5-LO-Aktivator Kalziumionophor A 23187 bis zu 157 pg/10⁶ Zellen LTB₄ synthetisieren.

In dieser Dissertation wurde unter Verwendung von zwei verschiedenen Meßsystemen gezeigt, daß bei einer direkten Zugabe von LTB₄ und LTD₄ eine hemmende Tendenz auf die menschliche Brustkrebszelllinie MCF-7 ausgeübt wird.

Diese Erkenntnisse wurden hinsichtlich ihrer theoretischen und praktischen Bedeutung diskutiert. Hierbei wurde der Wirkmechanismus, die Bedeutung der Fettsäuren in der Diät, die Rolle der Eikosanoide in den Metastasierungsprozessen und die Teilnahme in der Wirkung der „tumorrelevanten“ Wachstumsfaktoren behandelt.