

Kira Lang

Dr. med.

Effekt von Vitamin D₃ Analoga auf Proliferation und Calcitonin Genexpression des medullären Schilddrüsencarcinoms *in vitro*

Geboren am	10. Mai 1971 in Kleinmachnow
Reifeprüfung am	30. Juni 1989 in Kleinmachnow
Studiengang der Fachrichtung Medizin	vom WS 1990/91 bis WS 1997/98
Physikum am	4. August 1992 an der Universität Leipzig
Klinisches Studium in	Heidelberg
Praktisches Jahr in	Heidelberg
Staatsexamen am	11. November 1997 an der Universität Heidelberg
Promotionsfach	Innere Medizin
Doktorvater	Priv.-Doz. Dr. med. A. Grauer

Der physiologisch aktive Metabolit des Vitamin D₃, 1 \rightarrow , 25-dihydroxycholecalciferol (1 \rightarrow ,25(OH)₂D₃), hat in den vergangenen Jahren zusätzlich zu seiner gut bekannten Rolle in der Calciumhomöostase das Attribut eines Hormones mit Effekten auf Zellwachstum und Zelldifferenzierung erhalten. Sein therapeutisches Potential konnte bei seinem klinischen Einsatz als antiproliferatives Agens in der Tumorbehandlung und der Behandlung von Psoriasis gezeigt werden. Therapieansätze mit 1 \rightarrow ,25(OH)₂D₃ sind denkbar, bleiben jedoch durch die calcämischen Nebenwirkungen begrenzt. Dies führte zur Entwicklung der Vitamin D₃ Analoga, die in ihren Effekten auf Zellproliferation und -differenzierung dem 1 \rightarrow ,25(OH)₂D₃ ebenbürtig, in ihren Effekten auf den Calciumhaushalt jedoch weniger potent sind.

In vorhergehenden Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß 1 \rightarrow ,25(OH)₂D₃ die Calcitonin (CT) Genexpression in C-Zellen des medullären Schilddrüsencarcinoms (MTC) hemmt. In der vorliegenden Arbeit wurde in Untersuchungen an zwei *in vitro* Modellen des medullären Schilddrüsencarcinoms demonstriert, daß 1 \rightarrow ,25(OH)₂D₃ und die untersuchten Analoga, EB 1089, MC 1288, CB 1093 und KH 1060, die Calcitonin Genexpression gleichermaßen potent hemmen.

Von anderen Arbeitsgruppen wurde ein inverses Verhalten von Zellproliferation und CT-Genexpression bei C-Zellcarcinom Zellen beobachtet. Für die TT-Zelllinie, eine humane Zelllinie des MTC, wurden diese Beobachtungen bestätigt: 1,25D₃ induziert die Proliferation der Zelllinie. Die Analoga EB 1089 und MC 1288 erwiesen sich in ihrer Wirkung auf die Proliferation in einer Konzentration von 10⁻⁷M wesentlich potenter als die genuine Substanz. Verschiedene Untersucher zeigten, daß 20-epi-Analoga des 1 \rightarrow ,25(OH)₂D₃ in geringeren Konzentrationen wesentlich wirksamer als die genuine Substanz selbst sind. Dies konnte hier am TT-Zellsystem bestätigt werden. In einer Konzentration von 10⁻¹¹M war für die Analoga MC 1288, CB 1093 und KH 1060 bereits eine Stimulation der Proliferation nach 24 stündiger Inkubationszeit zu verzeichnen. In einer Konzentration von 10⁻¹⁰M wurde für KH 1060, CB 1093 und für MC 1288 das Wirkmaximum festgestellt. EB 1089, ein nicht-20-epi-Analogen, erreichte sein Wirkmaximum erst in einer Konzentration von 10⁻⁷M.

Dieser proliferationsfördernden Wirkung des $1\rightarrow,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ geht eine Aktivierung des nukleären Proto-Onkogens c-myc voraus. Hier konnte gezeigt werden, daß $1\rightarrow,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ und seine Analoga die c-myc Genexpression gleichsinnig beeinflussen, wobei $1\rightarrow,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ potenter als seine Analoga diese Aktivierung bewirkt.

Für die rMTC 6-23 Zelllinie, eine aus Ratten gewonnene Zelllinie des MTC, konnte, ähnlich wie bei vielen anderen Tumorzellsystemen, eine antiproliferative Wirkung des $1\rightarrow,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ nachgewiesen werden. EB 1089 und MC 1288 hatten geringere proliferationshemmende Effekte als $1\rightarrow,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. KH 1060 war, wie CB 1093, potenter als die Ausgangssubstanz. In diesem Zellsystem findet sich keine nachweisbare c-myc Genexpression. Dies wird als Ursache der vom TT-Zellsystem abweichenden Proliferationsbeeinflussung durch $1\rightarrow,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ angesehen.

In der vorliegenden Arbeit konnte eine dem $1\rightarrow,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ vergleichbar potente Wirkung der Vitamin D_3 Analoga EB 1089, MC 1288, CB 1093 und KH 1060 auf die Proliferation und Calcitonin Genexpression zweier kultivierter C-Zelllinien demonstriert werden. *In vivo* Untersuchungen zu ihrer calcämischen Potenz werden zeigen, inwieweit uns mit diesen Analoga therapeutisch nutzbare Substanzen an die Hand gegeben werden.

