

Annette Sautter
Dr. med.

Regulation der PTHrP- Produktion und - Sekretion beim Walker Carcinosarcoma (WCS) 256

Geboren am 10.05.1967 in Heidelberg
Reifeprüfung am 06.06.1986 in Heidelberg
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1989 bis SS/WS 1995
Physikum am 20.08.1991 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr im KKH Schwetzingen der Universität Heidelberg
Staatsexamen am 09.10.1995 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. F. Raue

Das parathormonähnliche Protein (PTHrP) ist ein relativ neu entdecktes calciotropes Hormon, das als wichtiger verursachender Faktor an der Pathogenese der malignen humoralen Hypercalciämie (HHM) maßgeblich beteiligt ist. PTHrP kommt in einer Vielzahl normaler Gewebe vor, wird jedoch ebenso von vielen bösartigen Tumoren bei Mensch und Tier produziert.

Das Walker Carcinosarkom (WCS) 256 ist ein im Brustgewebe der Ratte spontan gewachsener Tumor, der durch PTHrP- Sekretion zu einer Tumorphypercalciämie führt.

Ziel dieser Arbeit war es, die Regulation der PTHrP- Produktion und – Sekretion von WCS 256- Zellen der Linie B in vitro zu zeigen. Die Regulation wird von vielen endokrinen Hormonen und Wachstumsfaktoren gesteuert. Untersucht wurde die Wirkung verschiedener Steroide (Dexamethason, 1,25- Vitamin D₃ und dessen Analogon EB 1089) und Zytokine (TGF- beta, TNF- alpha) sowohl auf die PTHrP- Produktion und - Sekretion, als auch auf das Wachstum der WCS 256- Zellen in vitro. Desweiteren wurde der Einfluß von extern zugeführtem PTHrP (1-86) und polyklonales Ziegenantiserum gegen PTHrP (53- 84) auf die Proliferation von WCS 256- Zellen geprüft. Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

Mit Dexamethason konnte in beiden der oben genannten Konzentrationen eine signifikante Senkung sowohl der PTHrP- Sekretion, als auch der PTHrP- Speicherung in WCS 256- Zellen erreicht werden.

Ebenso war mit Dexamethason eine signifikante Vermehrung der WCS 256- Zellen in vitro zu verzeichnen.

1,25- Dihydroxy- Vitamin D₃ sowie sein Analogon EB 1089 erreichten nach 24 h und 48 h in keiner ihrer oben aufgeführten Konzentrationen weder eine Wirkung auf die PTHrP- Produktion im Pellet noch auf die PTHrP- Sekretion im Überstand.

Darüberhinaus konnten auch beide Substanzen nicht das Wachstum von WCS 256- Zellen in vitro beeinflussen.

Das human rekombinante TGF- beta 1 zeigte in Konzentrationen von 1 ng/ml und 10 ng/ml nach 24 h bzw. 48 h eine signifikante Reduzierung der PTHrP- Sekretion und - Produktion der WCS 256- Zellen in vitro. Ebenso ließ sich in den oben genannten Konzentrationen von TGF- beta sowohl nach 24 h, als auch nach 48 h eine signifikante Abnahme der Proliferation von WCS 256- Zellen verzeichnen.

Ähnlich wie TGF- beta, führte TNF- alpha in hohen Konzentrationen von 1 und 10 ng/ml zu einer signifikanten Hemmung der PTHrP- Produktion,- Sekretion und des Wachstums der WCS 256- Zellen.

PTHrP (1- 86) ergab weder nach 24 h noch nach 48 h eine signifikante Änderung der Anzahl von WCS 256- Zellen in vitro.

Nach 48 h Inkubation mit 1: 12 verdünntem Antiserum gegen PTHrP (53- 84) wurde die Proliferation der WCS 256- Zellen signifikant gehemmt.

Diese Ergebnisse belegen, daß TGF- beta und TNF- alpha bei der Regulation von PTHrP beim WCS 256 beteiligt ist. Die Wirkung von TNF- alpha und TGF- beta auf das Zellwachstum und die PTHrP- Regulation ist zellspezifisch; entgegen einer berichteten Stimulation der PTHrP- Sekretion bei anderen Carcinomzellen, findet sich beim WCS 256 eine Hemmung der PTHrP- Sekretion.

Nicht wie erwartet verhält sich das WCS 256 auch gegenüber Steroiden. Obwohl Dexamethason zu einer Senkung der PTHrP- Sekretion führt, zeigen 1,25- Vitamin D₃ und das Vitamin D- Analogon EB 1089 keinen Einfluß auf die PTHrP- Sekretion.

PTHrP selbst scheint in autokriner Weise das Wachstum der WCS 256- Zellen zu stimulieren.