

Friederike Heidemarie von Weyhe

Dr. med.

**Regulation der Parathormon-related Protein (PTHrP) Sekretion durch Steroide,  
Zytokine und ein Schwermetallsalz beim Walker Karzinom (WCS) 256**

Geboren am 15.05.1971 in Marburg a. d. Lahn

Reifeprüfung am 18.06.1990 in Marburg a. d. Lahn

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1993 bzw. WS 1990/91 bis SS 1997

Physikum am 22.03.1993 an der Universität Freiburg i. Breisgau

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 10.11.1997 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. F. Raue

Die humorale Tumorhyperkalzämie, deren Auslöser in den meisten Fällen Parathyroid Hormone-related Peptide (PTHrP) ist, stellt als paraneoplastisches Syndrom eine Komplikation maligner Erkrankungen dar, die sich durch weitgehende Therapieresistenz auszeichnet. Dabei stimulieren zirkulierende Substanzen wie das PTHrP Osteoklasten und renale Kalziumreabsorption und erhöhen so den Serum-Kalziumspiegel.

Zur Erforschung des Syndroms der humoralen Tumorhyperkalzämie gibt es mehrere Tiermodelle, darunter das Walker Karzinom 256 (WCS 256) der Ratte, bei dem PTHrP nachgewiesenermaßen die Ursache der Hyperkalzämie ist.

In der vorliegenden Arbeit wurden folgende Substanzen in ihrem Einfluß auf die Proliferation und die PTHrP-Sekretion von WCS-Zellen untersucht: 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> und eines seiner neueren Analoga, das EB1089; außerdem die drei Zytokine IGF-1, EGF und bFGF, Galliumnitrat sowie polyklonale und ein monoklonaler Antikörper.

Obwohl beim WCS 256 in vivo bereits ein antiproliferativer Effekt von EB1089 nachgewiesen worden war, konnte in vitro kein Einfluß auf Zellzahl oder DNA-Synthese

beobachtet werden. Auf die PTHrP-Sekretion zeigten jedoch sowohl EB1089 als auch 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> in vitro und in vivo keinen Einfluß. Sie stimulieren aber hier die Bildung von PTHrP-mRNA. Es ist davon auszugehen, daß WCS-Zellen Vitamin D Rezeptoren besitzen. Möglicherweise benötigen WCS-Zellen für eine antiproliferative Wirkung die Anwesenheit weiterer Faktoren, die in vivo gegeben sind. Die Umsetzung der PTHrP-mRNA in PTHrP-Produktion unterbleibt aus noch nicht bekannten Gründen.

Von den Zytokinen zeigte lediglich IGF-1 in den höheren Konzentrationen einen hemmenden Einfluß auf Zellproliferation und PTHrP-Produktion auf Transkriptionsebene. Es ist aufgrund seines anabolen und osteotropen Potentials eine vielversprechende therapeutische Möglichkeit zur Behandlung der humoralen Tumorhyperkalzämie.

Durch EGF und bFGF ergaben sich keine signifikanten Einflüsse auf die Proliferation und die PTHrP-Produktion bzw. -Sekretion von WCS-Zellen. Es ist nicht auszuschließen, daß diese Zellen keine entsprechenden Rezeptoren besitzen.

Galliumnitrat, welches in vitro und in vivo die Aktivität von Osteoklasten hemmt und sich darüber hinaus in soliden Tumoren anreichert, zeigte auf das WCS 256 eine signifikante, dosisabhängige Reduktion der Proliferationsrate, DNA-Synthese und der PTHrP-Produktion bzw. -Sekretion. Unter Beachtung der renalen Nebenwirkungen in höheren Dosen erscheint diese Substanz interessant für den klinischen Einsatz.

PTHrP - ein für viele Zellen autokrines und/oder parakrines Wachstumshormon und ein Differenzierungsfaktor - scheint keinen signifikanten Einfluß auf die Proliferation und DNA-Synthese von WCS-Zellen zu haben; es sei denn es wirkt intrakrin. In dem Fall, daß PTHrP nicht zur Wachstumsregulation beiträgt, würde dies für einen sehr niedrigen Differenzierungsgrad der Zellen sprechen. Eventuell waren die hier verwendeten Antiseren und Antikörper jedoch nicht in der Lage, das tumorspezifische Spektrum sezernierter PTHrP-Formen abzudecken.

Die hier vorliegenden Ergebnisse sprechen für eine konstitutive Sekretion von PTHrP beim WCS 256, denn keine der getesteten Substanzen führte zu einer Dissoziation von PTHrP-Produktion und -Sekretion.