

Oliver Kloeters
Dr. med.

***In vitro* Untersuchung der tumorsuppressiven Eigenschaften der
Peptidhormone Guanylin und Uroguanylin und der Funktion des Guanylat-
Cyclase-C-Rezeptors im humanen Pankreas-Karzinom**

Geboren am 06. 04. 1973 in Sinsheim
Staatsexamen am 06. 12. 2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Helmut Friess

Das Pankreaskarzinom ist nach wie vor durch eine hohe Letalität und einer durchschnittlichen 5-Jahres Überlebensrate von weniger als 5% charakterisiert. Die überwiegende Mehrheit der Patienten mit Pankreaskarzinom verstirbt bereits innerhalb der ersten 6 Monate nach Diagnosestellung. Derzeit stellt allein die chirurgische Resektion einen kurativen Therapieansatz dar. Bei palliativer Situation kann dem betroffenen Patienten eine zytostatische Therapie angeboten werden, welche belastend sein kann und die Überlebensrate nur unwesentlich verlängert. Neue Therapieansätze zur Behandlung des Pankreaskarzinoms sind daher von vorrangigem Interesse der Wissenschaft und von großer prognostischer Bedeutung für den Patienten.

Die Peptide Guanylin und Uroguanylin, welche beide mit vergleichbarer Affinität an den zugehörigen Guanylat-Cyclase-C (GC-C)-Rezeptor binden, sind seit ihrer Erstbeschreibung in erster Linie für eine cGMP-vermittelte Regulation des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalts in epithelialen Zellen bekannt. Neuere Untersuchungen zeigen allerdings eine Überexpression in zahlreichen gastrointestinalen Karzinomen epithelialen Ursprungs. Darüber hinaus konnte eine inhibierende Eigenschaft von Uroguanylin auf das Wachstum intestinaler Polypen und des Kolonkarzinoms *in vitro* nachgewiesen werden. Die exakte Lokalisation und Funktion der beiden Peptide und ihres Rezeptors im Pankreaskarzinom ist bislang unbekannt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, zunächst die transkriptionale und translationale Expression im humanen Pankreaskarzinom im Vergleich zu gesundem Pankreasgewebe und zur chronischen Pankreatitis zu untersuchen. In einem weiteren Schritt wurde, basierend auf den Erkenntnissen im Kolonkarzinom, der

Einfluss der beiden Peptide und des Rezeptors auf etablierte pankreatische Tumorzelllinien analysiert.

Es konnte gezeigt werden, dass beide Peptide im Pankreaskarzinom und in der chronischen Pankreatitis ohne signifikanten Unterschied exprimiert und in epithelialen Zellen der Pankreasgänge lokalisiert sind. Der GC-C-Rezeptor hingegen war im Pankreaskarzinom im Vergleich zu gesundem Pankreasgewebe und zur chronischen Pankreatitis signifikant hochreguliert ($p < 0,00001$ bzw. $p < 0,05$) und ebenfalls in epithelialen Pankreasgang-Zellen immunhistochemisch nachweisbar.

Die untersuchten Tumorzelllinien AsPc1, Capan1, Colo357 und T3M4 wurden durch Inkubation mit Uroguanylin, aber nicht durch Guanylin, in ihrem Wachstum zwischen 12% und 45% gehemmt. Dieser tumorsuppressive Effekt des Uroguanylins befindet sich in den am stärksten inhibierten Tumorzelllinien in einem antiproportionalen Verhältnis zur Expression des GC-C-Rezeptors. Des Weiteren konnte durch Zellzyklus- und FACS-Analyse apoptotische und zytotoxische Mechanismen als Ursache für die antiproliferative Eigenschaft von Uroguanylin ausgeschlossen werden.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung implizieren ein therapeutisches Potential von Uroguanylin in der Behandlung des humanen duktales Pankreaskarzinoms. Weiterführende Experimente im Tiermodell müssen die Effektivität *in vivo* belegen. Darüber hinaus lässt die signifikante Überexpression des GC-C-Rezeptors im Pankreaskarzinom gegenüber der chronischen Pankreatitis die Etablierung des Rezeptors als Differenzierungs-Marker dieser beiden Entitäten möglich erscheinen.