

Lisa Amalie Semmelmayer

Dr. med.

Bestimmung des ACSL-/ FATP- Expressionsprofils und der Acyl-CoA-Synthetase-Aktivität in HCC-Lebergewebe im Vergleich zu Nicht-HCC-Lebergewebe

Fach: Innere Medizin

Doktorvater: apl. Prof. Dr. rer. nat. Joachim Füllekrug

Das Hepatozelluläre Karzinom ist eine der häufigsten Krebserkrankungen weltweit. Die Hauptursachen zur Entstehung der Krankheit sind in Entwicklungsländern vor allem virale Hepatitis-B und -C Erkrankungen. In Industrieländern richtet sich der Fokus vor allem auf die alkoholische Hepatopathie und die Nichtalkoholische Fettleberhepatitis. Weiter werden Erkrankungen des Metabolischen Syndroms wie Diabetes mellitus und Adipositas, die ebenfalls mit einer erhöhten Steatosis-Rate einhergehen, als mögliche kausale Genese in Betracht gezogen. Mittlerweile rückt die Erforschung des Krebszellmetabolismus immer mehr in den Vordergrund, um daraus diagnostische und therapeutische Ziele zu entwickeln. In dieser Arbeit wurde deshalb der Lipid-Metabolismus im Hepatozellulären Karzinom durch die Bestimmung des Expressionsprofils der langkettigen Acyl-CoA-Synthetasen (ACS) in humanem tumorfreien Lebergewebe sowie hepatozellulärem Tumorgewebe untersucht. Es gibt dreizehn verschiedene langkettige Acyl-CoA-Synthetasen. Diese sind wichtige Enzyme für den Fettsäure- und Lipidmetabolismus. ACS katalysieren die Veresterung freier Fettsäuren mit Coenzym A unter ATP-Hydrolyse. Erst die aktivierte Fettsäure kann dann ihre Funktionen im Organismus wie z.B. die β -Oxidation oder Membransynthese erfüllen. Die Vermutung war deshalb, dass die karzinogen veränderten Zellen (aufgrund des angenommenen charakteristisch veränderten Fettsäuremetabolismus) im Vergleich zu den tumorfreien Hepatozyten ein anderes Expressionsprofil und Aktivität der Acyl-CoA-Synthetasen aufweisen. Der ACS Metabolismus wurde anhand kryokonservierten Tumor- sowie angrenzenden tumorfreien Gewebeproben von sechs verschiedenen männlichen Patienten im mittleren Alter von 66 Jahren untersucht. Zusätzlich erfolgte eine mRNA Expressionsbestimmung der ACS in der Huh-7 Zelllinie. Die mRNA Expressionsbestimmung erfolgte durch eine quantitative Real-Time PCR. Die ACS Aktivität wurde aus lysierten Gewebeproben mit Ölsäure als Substrat *in vitro* bestimmt.

Die Ergebnisse der Arbeit zeigen, dass ACSL5, ACSL1 und FATP5 die dominanten Enzyme in den tumorfreien Leberproben waren. Generell zeigten die Acyl-CoA-Synthetasen einen Expressionsrückgang in den Tumorgewebeproben, wobei FATP5 die signifikanteste Abnahme zeigte. Entgegen dem allgemeinen Trend wurden ACSL3 und ACSL4 in den Tumorgewebeproben vermehrt exprimiert. Außerdem waren ACSL3 und ACSL4 stark in der Huh-7 Zelllinie vorhanden. Die Huh-7 Zelllinie stellt vermutlich eine extreme Manifestation des Hepatozellulären Karzinoms dar. Die Acyl-CoA-Synthetase-Aktivität nahm in den Tumorproben signifikant ab (im Durchschnitt um 52%). Die totalen ACS mRNS Quantitäten korrelieren zufrieden stellend mit der Enzymaktivität und erlauben somit Rückschlüsse von den RT-PCR Daten auf den Fettsäurestoffwechsel im Tumorgewebe.

Die verminderte Expression des leberspezifischen FATP5 im Tumorgewebe ist übereinstimmend mit der in der Karzinogenese naturgemäß einhergehenden Dedifferenzierung des Lebergewebes. Der allgemeine Expressionsrückgang der ACS Enzyme im Tumorgewebe ist jedoch überraschend, da die Enzyme eine wichtige Rolle in der Biosynthese von Membran-Phospholipiden spielen, sowie im Tumorzell-wachstum und in der Tumorzellteilung. Die ACSL4 Steigerung im Tumorgewebe ist übereinstimmend mit anderen Forschungsergebnissen, die ebenfalls eine verstärkte ACSL4 Expression im Hepatozellulärem Karzinom, Adenokarzinom des Kolons und im Brustkrebs zeigten. Zukünftige Experimente sind notwendig, um die genaue Rolle von ACSL3 in der Karzinogenese zu bestimmen.