

Mei Mei

Dr. med.

## **Analyzing the molecular effects of dopamine receptor D2 antagonists in different solid tumor types toward their use as therapeutic modalities**

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Thilo Hackert

Diese Studie befasste sich mit der therapeutischen Rolle von Dopaminrezeptor D2 (DRD2)-Antagonisten bei Tumoren. DRD2 wird in einer Vielzahl von Krebsgeweben stark exprimiert, was darauf hindeutet, dass DRD2-Antagonisten ein Antitumorpotenzial haben. DRD2-Antagonisten wurden klinisch häufig zur Behandlung psychiatrischer Störungen eingesetzt. Ziel dieser Studie war es, die antitumorale Wirkung von DRD2-Antagonisten auf verschiedene Tumorarten zu untersuchen.

Die experimentellen Ergebnisse zeigten, dass die DRD2-Antagonisten Haloperidol und Pimozid bei Bauchspeicheldrüsen-, Kolorektal-, Eierstock- und Magenkrebs antitumorale Wirkungen zeigten. Darüber hinaus zeigten Haloperidol und Pimozid auch starke Antitumoreffekte bei Lungen- und Brustkrebs sowie Glioblastom. Diese Ergebnisse legen nahe, dass DRD2-Antagonisten ein Potenzial für die Krebstherapie haben.

Um die von Pimozid beeinflussten Moleküle zu erforschen, wurde ein *Profiling* von mit Pimozid und DMSO behandelten Zelllinien durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten, dass die Gene *HMOX1*, *MSMO1*, *HMGCS1*, *PTPRR*, *GPNMB*, *ZNF165*, *CXCL8*, *HKDC1*, *INSIG1*, *SPP1*, *AKR1B10*, *DUSP1*, *BHLHE40*, *AKR1C1*, *CCL20*, *AKR1C2*, *MMP1*, *NCF2*, *DUSP10*, *PSG5*, *IL32*, *WIP1* und *PSG4* nach einer Pimozid-Behandlung hochreguliert wurden, während nur zwei Gene herunterreguliert wurden: *NNMT* und *FAM111B*.

Herunterregulierte KEGG-Pfade, die sich aus einer funktionellen Analyse der Expressionsänderungen ergaben, waren DNA-Replikation, Basen-Exzisionsreparatur und Zellzyklus. Daher wurde die Wirkung von Pimozid auf den Tumorzellzyklus mit Hilfe von PI-Färbung nachgewiesen. Es wurde festgestellt, dass Pimozid eine Arretierung von Zellen in der G0/G1-Phase förderte.

Zur Validierung der Ergebnisse der Profilerstellung wurden qPCR- und Western Blot Analysen durchgeführt. Es wurde festgestellt, dass *HMOX1* auch auf Proteinebene stark exprimiert ist, was die Ergebnisse der RNA-Profile bestätigte. Die Ergebnisse von KEGG-

und GO-Analyse wiesen darauf hin, dass Zellzyklus und Apoptose miteinander verbundene Signalwege und biologische Funktionen sind. Es wurde festgestellt, dass die Ausschaltung des Gens *HMOX1* und die Verwendung von Pimozid zu einer weiteren Verringerung der Lebensfähigkeit der Zellen führte. Der Knockdown von *HMOX1* förderte die durch Pimozid ausgelöste Apoptose und den durch Pimozid ausgelösten Zellzyklusstillstand. Die Ausschaltung von *HMOX1* und die Behandlung mit Pimozid führten zu erhöhten ROS-Werten. Die Verwendung von HMOX1-Inhibitoren – Zink-Protoporphyrin-IX oder Zinn-Protoporphyrin-IX-Dichlorid – in Kombination mit einer Pimozid-Behandlung reduzierte die Lebensfähigkeit der Zellen weiter.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass Pimozid eine vielversprechende Krebstherapie sein könnte, da es bei einem breiten Spektrum von Tumorzellen Antitumoreffekte zeigt. Außerdem führte die Behandlung mit Pimozid zu einem Anstieg der *HMOX1*-Expression in den Zellen. Die Ausschaltung von *HMOX1* hatte eine hemmende Wirkung auf das Zellwachstum. Nach dem Knockdown von *HMOX1* nahm die Zytotoxizität von Pimozid zu. Die Verwendung von HMOX1-Inhibitoren hatte eine ähnliche Wirkung. Die Ausschaltung von *HMOX1* verstärkte auch die durch Pimozid vermittelte Apoptose und den Stillstand des Zellzyklus. Diese Studie hat gezeigt, dass Pimozid die Produktion von HMOX1 induziert und damit neue Erkenntnisse für die Krebsbehandlung liefert. Damit deutet sich an, dass eine Kombination aus Pimozid und HMOX1 Hemmern eine vielversprechende Option für eine Therapie sein könnten.