

„Der Einfluss von Proteasominhibitoren auf die Chemokinsekretion von Lungenepithelzellen und myeloischen Zellen“

Die Fähigkeit von Proteasominhibitoren die Zellproliferation zu inhibieren und selektiv in proliferierenden Zellen Apoptose zu induzieren, macht sie zu attraktiven Kandidaten in der Entwicklung neuer Medikamente in der Tumorthherapie. Von großem Interesse sind Untersuchungen an Lungenkarzinomen, da diese Tumore die häufigste krebs-assoziierte Todesursache in den westlichsten Ländern darstellen.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Proliferation der Lungenepithelzelllinie A-549 durch die Proteasominhibitoren ALLN, MG-132 und β -Lacton konzentrationsabhängig beeinflusst wird. Die Blockierung des proteasomalen Abbauweges führt u.a. zur Akkumulation des Regulatorproteins Cyclin B, in deren Folge der Zellzyklus in der G2/M Phase arretiert wird. Durch Inhibierung von lysosomalen Cysteinproteinasen mit E-64d konnten diese Effekte nicht erreicht werden.

Die Beeinflussung der proteasomalen Aktivität bewirkte eine drastische Erhöhung der IL-8-Sekretion in verschiedenen Lungenepithelzelllinien, primären Lungenepithelzellen und myeloischen Zelllinien. Der unterschiedlich hohe Anstieg der IL-8-Expression, der sowohl auf RNA- als auch auf Proteinebene nachgewiesen werden konnte, variiert dabei zwischen den Zelllinien. Die erhöhte IL-8-mRNA-Konzentration ist als additiver Effekt aus erhöhter Stabilität der mRNA und gesteigerter Neusynthese von IL-8-mRNA anzusehen.

Die Transkription des IL-8-Gens wird durch die Transkriptionsfaktoren NF- κ B, AP-1 und NF-IL-6 gesteuert, wobei NF-IL-6 eine untergeordnete Rolle spielt. Durch den Einsatz von Proteasominhibitoren wird der NF- κ B abhängige Regulationsweg der IL-8-Expression blockiert, wobei beide Untereinheiten des Transkriptionsfaktors, p50 und p65, gehemmt werden. Die erhöhte Transkriptionsrate des IL-8-Gens wird ausschließlich durch die Aufregulation des Transkriptionsfaktors AP-1 gesteuert. Dabei verläuft die Aktivierung von AP-1 nach Inhibierung durch Proteasominhibitoren über die c-jun-Untereinheit.

Durch funktionelle Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass nach Proteasominhibierung sekretiertes IL-8 biologisch aktiv ist. IL-8 aus den konditionierten Zellkulturüberständen war in der Lage, neutrophile Granulozyten chemotaktisch zu stimulieren.

Der nachgewiesene Einfluss von Proteasominhibitoren auf das Proliferationsverhalten maligner Lungenepithelzellen, die Möglichkeit regulierend in deren Zellzyklus eingreifen zu können sowie die Regulation inflammatorischer Prozesse durch das sekretierte Chemokin IL-8 bilden die Grundlage für weitere Untersuchungen zur Entwicklung neuartiger Therapiemöglichkeiten in der Behandlung von Lungentumorerkrankungen.