

6. Zusammenfassung

In vielen Arten von Lungenkrebs sind erhöhte Werte an Prostaglandin E2 aufgrund fehlerhafter Expression des Prostaglandinsynthese-Enzymes COX II zu finden. Ebenso zeigen viele Lungentumore Chemotherapieresistenzen mit erhöhter MRP-Expression. Ein Zusammenhang wurde bisher nicht untersucht. Aufgrund dieses Sachverhaltes sollten in dieser Arbeit der Einfluss von Prostaglandin E2 und dessen Gegenspieler Prostaglandin F2 α in der Lunge auf die Genexpression der verschiedenen MRP-Isoformen MRP1, MRP3, MRP4 und MRP5 untersucht werden.

Wir verwendeten als Untersuchungsmodell 3 verschiedene Lungenzellkulturen, 2 primäre Lungenzellkulturen (NHBEZ und PLZ) sowie die Adenokarzinomzelllinie A549. Die Gewebeauswuchskulturen primärer Lungenzellen weisen in ihrer Kultivierungsdauer und Generationenanzahl hohe inter-individuelle Varianzen auf. Die humanen Bronchialepithelzellen zeigen im Vergleich zu den peripheren Lungenzellen eine höhere durchschnittliche Generationenanzahl bei gleicher Kultivierungsdauer. Aus der immunzytochemischen Färbung kann man ableiten, dass die Bronchialepithelzellen einen zu über 95% epidermalen Charakter aufweisen. Die peripheren Lungenzellen sind eine Mischzellkultur mit 70-80% Anteil an epidermalen Zellen.

Im Vergleich zwischen der Tumorzelllinie A549 und den Primärkulturen der Lunge zeigte die Tumorzelllinie einen deutlich erhöhten Gehalt an MRP1-, MRP3- und MRP4-mRNA, während MRP5 in geringeren Mengen vorhanden war.

Die MRP1-mRNA Expression wurde in primären Bronchialepithelzellen durch Prostaglandin E2 nicht jedoch durch Prostaglandin F2 α stimuliert. Die Ergebnisse korrelieren mit der erhöhten Transportaktivität von MRP1. Deutliche Hinweise für eine Erhöhung der MRP3- und MRP5- Expression durch Prostaglandin E2 zeigten die Bronchialzellen. Auch zeigten die peripheren Lungenzellen eine Induktion der MRP3-Expression durch Prostaglandin E2, jedoch mit starken interindividuellen Varianzen.

Die fehlende Reaktion der verschiedenen MRP-Isoformen in der Tumorzelllinie A549 kann mit der verringerten Prostaglandin E2-Rezeptorausstattung (EP1, EP3, EP4 war nicht nachweisbar) gegenüber den Primärkulturen aus den Western Blot Experimenten erklärt werden. Die immunzytochemische Lokalisierung der Rezeptoren weist EP3 als einzigen membranständigen Rezeptor aus. Aufgrund der membran nahen Expression des EP4-Rezeptors ist eine funktionelle Aktivität nicht auszuschließen.

6. Zusammenfassung

In humanen Bronchialepithelzellen zeigte Prostaglandin E2 keinen Einfluss auf die Cadmiumtoxizität und Apoptoseinduktion. Somit konnte kein Bezug zwischen Prostaglandin E2 induzierter MRP5-Expression und dem in der Literatur beschriebenen gesteigerten Cadmiumefflux hergestellt werden.

Aufgrund fehlender Induktion der MRP1-Expression durch EGF konnte kein Zusammenhang zwischen EGF induzierter Prostaglandinausschüttung (in der Literatur beschrieben) und MRP1-Überexpression ermittelt werden. Aufgrund möglicher Erhöhung der MRP3 und MRP4 Transkription durch EGF ist zu vermuten, dass die durch EGF und Prostaglandin E2 vermittelte Induktion der beschriebenen MRP-Isoformen unabhängig voneinander verläuft.

Für die Untersuchung der Prostaglandin E2 gesteuerten Erhöhung der MRP-Expression sind aufgrund der veränderten Prostaglandin E2-Rezeptoren und MRP-Ausstattung die Primärkulturen besser geeignet als die Tumorzelllinie A549.

Die Induktion von MRP1 durch Prostaglandin E2 kann als mögliche Ursache für die Erhöhung der MRP1 Expression in Lungentumoren mit schlechter Behandlungsprognose angesehen werden, da auch viele Lungentumore eine erhöhte Prostaglandinbiosynthese zeigen. Eine Kombinationsbehandlung mit spezifischen Cyclooxygenase II-Hemmern wie Indomethazin könnten somit die Erfolgchancen für Chemotherapeutika erhöhen.