6 ZUSAMMENFASSUNG

Das Neuroblastom ist ein schwierig zu therapierender Tumor des Kindesalters; je weniger differenziert der Tumor ist, desto schlechter ist die Prognose für das Kind. Eine Differenzierungstherapie könnte deshalb neue Ansätze zu einer rationalen Therapie liefern. Als möglicher Angriffspunkt für eine solche Therapie wurde der Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptor (PPAR) γ gewählt.

Die Wirkung von drei synthetischen PPAR-γ-Agonisten (Ciglitazone, Pioglitazone, Troglitazone) auf die Zellproliferation wurde in vitro an sieben humanen Neuroblastomzelllinien (Kelly, LS, LAN-1, LAN-5, IMR32, SK-N-SH, SH-SY5Y) untersucht. Die Neuroblastomzellen wurden anschließend auf das Vorkommen des Rezeptors immunhistochemisch analysiert.

Die vorliegende Untersuchung zeigte, daß die getesteten synthetischen PPAR-γ-Agonisten alle eher im höheren Dosisbereich wirkten (10µM und 100µM); die absolute Wirkung von Ciglitazone, Pioglitazone und Troglitazone war allerdings sehr unterschiedlich. Ciglitazone zeigte eine ausgeprägte Wachstumsinhibierung im Bereich von 10µM bis 100µM für alle Neuroblastomzelllinien (weniger als 15% Zellen haben überlebt). Die antiproliferative Wirkung von Troglitazone war insgesamt schwächer und zeigte bei 100 µM deutliche Unterschiede in Abhängigkeit von der getesteten Zelllinie (19% überlebende Zellen bei der Zelllinie LS, 80% bei SKNSH). Pioglitazone wirkte vergleichsweise am wenigsten antiproliferativ auf die Neuroblastome und reduzierte das Zellwachstum bei 100µM auf 49% bis 77% der Kontrolle je nach Zelllinie. Die vorliegende Arbeit zeigte auch, daß derselbe PPAR-γ-Agonist das Proliferationsverhalten bei verschiedenen Neuroblastomzelllinien unterschiedlich beeinflusst. So zeigte Ciglitazone den größten proliferationshemmenden Effekt auf die Zelllinien LAN-1, LS, Kelly, LAN-5 und SK-N-SH, Troglitazone auf LS und Kelly sowie Pioglitazone auf Kelly, SH-SY5Y und SK-N-SH.

Alle sieben Neuroblastomzelllinien zeigten eine Immunreaktion für den PPAR-γ in unterschiedlicher Intensität. Dabei konnte keine deutliche Korrelation zwischen der antiproliferativen Wirkung synthetischer PPAR-γ-Agonisten und der Ausprägung von PPAR-γ in den verschiedenen Neuroblastomzelllinien festgestellt werden. Es stellt sich deshalb die Frage, ob PPAR-γ–Agonisten ihre antitumorale Wirkung durch Aktivierung von PPAR-γ realisieren oder einen direkten Einfluß auf die Tumorzellen haben.