

5. Zusammenfassung

Diese Arbeit befasst sich mit Veränderungen von zellulären Inositolphosphaten beim Wachstum von CHO-Zellen, unter dem Einfluss der proliferationshemmenden Substanz Gossypol. Mit Hilfe der MDD-HPLC-Technik konnten in entsprechend wachstumsgehemmten CHO-Zellen einzelne Inositolphosphatisomere isoliert werden. Es zeigte sich, dass Gossypol gravierend in den InsP-Metabolismus der Zellen eingreift, während es das Wachstum reduziert. Der genaue molekulare Mechanismus konnte nicht aufgeklärt werden, aber es zeigte sich, dass es in diesem Zelltyp einer bestimmten Konstellation der Konzentrationen von verschiedenen InsP-Isomeren bedarf, um einerseits Wachstum zu gewährleisten und andererseits bei Wachstumshemmung zu in anderen Zellen bisher nicht beobachteten, Anstiegen und Abfällen bestimmter InsP gegenüber den Kontrollen kommt.

Die vermutete IP3K-Hemmung durch Gossypol konnte zwar nicht bestätigt werden, aber es zeigte sich in CHO-Zellen, unter Gossypolwirkung ein aktivierender Metabolisierungsweg bis hin zum InsP₆ und 5PP-IP₅. Diese Arbeit unterstützt den erst kürzlich von Herrn Sven Haverland entdeckten Stoffwechselweg, welcher von Ins(2,4,5)P₃ ausgehend, über Ins(2,3,4,5)P₄ und Ins(1,2,3,4,5)P₅ bis zum InsP₆ führt. Herr Haverland entdeckte zusätzlich, dass der bisherig angenommene Syntheseweg von Ins(1,3,4,5,6)P₅ bis zu InsP₆ auf falschen Vermutungen beruht und auch dieses konnte durch die hier durchgeführte Studie nur bestätigt werden. Gerade dieser hier aufgezeigte Biosyntheseweg zum InsP₆ scheint unter Gossypoleinwirkung stark stimuliert zu werden.

Interessanterweise ist die Wirkung von Gossypol auf das Inositolphosphat-Massenspektrum dabei abhängig vom Zelltyp. Die Versuche von K. Hillemeier mit lymphatischen Jurkatzellen zeigten eine IP3K-Hemmung durch Gossypol. Diese unterschiedliche Wirkungsweise von Gossypol auf epitheliale und lymphatische Tumorzellen liegt wahrscheinlich an deren unterschiedlichen biologischen Funktion und vermutlich am Vorkommen verschiedener Enzym-Isoformen für InsP-metabolisierender Enzyme in diesen Zelltypen. Für die Jurkatzellen wurden Isoform A und B der IP3K nachgewiesen. Bei den CHO-Zellen ist zu vermuten, dass es sich

hier um die Isoform C handelt, die nur leicht oder gar nicht durch Gossypol gehemmt wird (bisher noch unveröffentlichte Daten von Deschermeier). Eine Vermutung wäre auch, das Gossypol eine Wachstumshemmung in CHO-Zellen bewirkt, über die beobachtete signifikante, apparente Hemmung der Ins(1,3,4,6) P_4 -5-Kinase.

Diese Arbeit liefert wertvolle Daten und Hinweise für eine mögliche Tumorthherapie durch Gossypol. Für die Zukunft wäre es wünschenswert den Mechanismus, wie Gossypol in den InsP-Haushalt eingreift herauszufinden, um einen weiteren Baustein in der Aufklärung von inter- und intrazellulärer Kommunikation und Signaltransduktion zu liefern und um damit ein mögliches Therapeutikum in der Tumorthherapie besser in seiner Wirkung zu verstehen.