



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Die Zelltypspezifische Kinetik von Tyrosinkinasen : Versuche am
epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor**

Autor: Anne-Mareike Tuchenhagen
Institut / Klinik: Chirurgische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. E. Shang

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die zelllinienspezifische Antwort auf die Stimulation mit EGF sowie die Zeitkinetik des EGFR untersucht. Neben dem Einfluss der Dauer der Stimulation mit einem Wachstumsfaktor wurde geprüft, ob sich abhängig vom Beobachtungszeitraum Unterschiede ergeben und wie sich der Gehalt des EGFR-Proteins und die für den EGFR kodierende mRNA im Zeitverlauf verhalten.

Es konnte gezeigt werden, dass die Reaktion auf die Stimulation mit dem epidermalen Wachstumsfaktor eindeutig von der Zelllinie abhängt, wobei sich die Reaktionen auf Protein- und mRNA-Ebene unterscheiden. Allgemein reagierten Zelllinien mit hohen EGFR-Ausgangswerten stärker auf die EGF-Stimulation als jene mit niedrigen. Neben der Abhängigkeit von der Zelllinie besteht bei der Stimulation mit EGF eine Abhängigkeit von der Stimulationsdauer. Wir beobachteten, dass in Zellen mit niedrigen EGFR-Ausgangswerten die EGFR-Konzentration mit steigender SD stieg, wohingegen in Zellen die über hohe EGFR-Ausgangswerte verfügten, die EGFR-Konzentration mit steigender SD sank. Bei Zellen mit niedriger basaler mRNA-Konzentration kam es zu den größten Zunahmen, bei Zellen mit hoher basaler RNA-Konzentration hingegen zu den geringsten. Nach unterschiedlich langer EGF-Stimulation unterscheiden sich innerhalb einer Zelllinie zwar die Absolutwerte der EGFR Protein- und mRNA-Expression, die Verläufe weisen aber eine eindeutige Parallelität auf. Die Kinetik des EGFR erscheint zelllinienspezifisch.

Die in unseren Experimenten gewonnenen Ergebnisse betonen die zelltypspezifischen Eigenschaften kolorektaler Karzinomzelllinien und zeigen, dass eine zelltypspezifische Kinetik des EGFR besteht. Aufgrund der bislang nur moderaten Therapieerfolge mit den EGFR blockierenden Substanzen scheint die Berücksichtigung dieser zelltypspezifischen Unterschiede kolorektaler Karzinomzellen in der Therapie des kolorektalen Karzinoms von großer Relevanz. Das zelltypspezifische Verhalten des EGFR muss weiter aufgeklärt und die Entwicklung der den EGFR blockierenden Wirkstoffe weiter vorangetrieben werden, mit dem Ziel, bereits vor Therapiebeginn den in einem Karzinom vorherrschenden Zelltyp zu bestimmen, um in der Folge dann hoch spezifisch therapieren zu können.