



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

**Ein neues Langzeit - 3D - Gewebekulturmodell für normales Urothel
und das Urothelkarzinom mit Evaluierung einer topischen
Chemotherapie ex vivo**

Autor: Eva-Maria Ikinge
Institut / Klinik: Klinik für Urologie
Doktorvater: Prof. Dr. M. S. Michel

Das nicht - muskelinvasive Urothelkarzinom der Harnblase ist nach einer primär endoskopischen Resektion trotz adjuvanter Chemo - und Immuntherapie mit einer hohen Rezidivrate von ca. 40% assoziiert. Es existieren unterschiedliche neue experimentelle Therapieansätze zur Optimierung der intravesikalen Therapie. Vor der Einführung in die Klinik müssen mögliche neue Therapieoptionen präklinisch evaluiert werden. Bisherige experimentelle Modelle waren bezüglich ihrer Repräsentativität und der Möglichkeit einer standardisierten ex - vivo Testung limitiert. Zur Untersuchung neuer antineoplastischer Therapieansätze entwickelten wir ein humanes Ex - vivo - Gewebekulturmodell für das humane Urothelkarzinom. Es wurden 195 Urothel - und Urothelkarzinomexplantate auf einer gelatine - basierenden Matrix kultiviert und die Gewebevitalität standardisiert durch Enzymhistochemie der NADH - Diaphorase evaluiert. Eine topische Chemotherapie wurde mit Paclitaxel und Mitomycin C in einer Subgruppe durchgeführt und die antitumoralen Effekte anhand eines Apoptoseindex nach Triple - Immunfluoreszenz - Färbung quantifiziert. Innerhalb der ersten zwölf Tage wurden keine Nekrosen und ein stabiler Apoptoseindex beobachtet. Nahezu 90% der Gewebeexplantate zeigten Vitalitätszeichen nach 20 Tagen. Eine topische Chemotherapie war reproduzierbar und ergab einen signifikant höheren Apoptoseindex (37% und 36% bei Paclitaxel bzw. Mitomycin C) im Vergleich zu den Kontrollen (8%). Die beiden Chemotherapeutika waren gleich effektiv. Das in dieser Arbeit etablierte neue humane Ex - vivo - Modell berücksichtigt die Heterogenität des Urothelkarzinoms und ermöglicht translationale experimentelle Studien. Darüber hinaus kann es als Alternative zu Tierversuchen und In - vitro - Experimenten mit Zelllinien, sowie für individuelle prospektive Untersuchungen zur Toxizität und Effektivität neuer Medikamente herangezogen werden.