



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

Funktionelle präklinische Untersuchungen zur Migration und Invasion des Urothelkarzinoms der Harnblase

Autor: Tanja Keil
Institut / Klinik: Klinik für Urologie
Doktorvater: Prof. Dr. Ch. Bolenz

Das Urothelkarzinom der Harnblase ist trotz multimodaler Therapie mit einer hohen Rezidiv- und krankheitsspezifischen Mortalitätsrate behaftet. Ein wesentlicher Grund für die Rezidivbildung ist das Vorhandensein einer okkulten Mikrometastasierung bereits zum Zeitpunkt der initialen Therapie. Die lokale Migration und Invasion von Tumorzellen sind die ersten Schritte der Metastasierungskaskade des Urothelkarzinoms der Harnblase. Ein besseres Verständnis und die Unterbrechung dieser Kaskade könnten eine frühe zielgerichtete Hemmung der Tumorprogression ermöglichen. Zur Identifizierung molekularer Mechanismen der Invasion sind objektivierbare und reproduzierbare präklinische Modelle notwendig. In der vorliegenden Arbeit etablierten und validierten wir ein neues funktionelles Assay zur Untersuchung des initialen Metastasierungsprozesses des Urothelkarzinoms der Harnblase. Es wurde ein elektrophysiologisches Modell zur Messung von Änderungen eines transepithelialen Widerstandes, der mit dem invasiven Potential der Zellen korreliert, etabliert. Wiederholte unabhängige Messungen evaluierten die Reproduzierbarkeit des Assays und führten zu einer Objektivierung des invasiven Potentials verschiedener Urothelkarzinom- (HT-1197, T24, UMUC-3, RT-112) sowie Urothelzellen (UROtsa). Manipulationen des Wachstums und der Invasion wurden mittels EGF - Stimulation, EGFR-, MMP-Inhibition sowie Zugabe von Chemokinen durchgeführt und mit der zymografischen MMP - Sekretion korreliert. Das Invasionsmodell differenzierte benigne Zellen deutlich von invasiv wachsenden Tumorzellen. Das Ausmaß der Invasivität von Karzinomzellen korrelierte nicht mit der Sekretion von MMP1, 2 und 9. Durch die Stimulation benigner Zellen mit EGF konnte das invasive Potential signifikant gesteigert werden. Bei UMUC-3 - Zellen wurde analog ein Anstieg der MMP9-Sekretion nach EGF - Stimulation beobachtet. Das entwickelte Invasionsassay ist reproduzierbar und hochsensitiv zur Erfassung der frühen Invasion durch Proteasensekretion von Tumorzellen. Es ermöglicht die longitudinale Messung und somit eine Objektivierung des invasiven Potentials von Tumorzellen. Molekulare Mechanismen der Metastasierung können charakterisiert und neue therapeutische Zielstrukturen präklinisch identifiziert werden. Eine Erweiterung des Modells durch die Verwendung von Gewebeproben und Primärzellkulturen kann die Aussagekraft der gewonnenen Ergebnisse erhöhen und möglicherweise zur Risikostratifizierung von Patienten beitragen.