



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Charakterisierung der Kreuzresistenz chemoresistenter humaner  
Melanomzelllinien**

Autor: Heike Helmbach  
Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)  
Doktorvater: Prof. Dr. D. Schadendorf

**Einleitung:** Inzidenz und Mortalität des malignen Melanoms sind weltweit und auch in Deutschland bedrohlich in Zunahme begriffen. Die Prognose im Stadium der systemischen Metastasierung ist sehr schlecht, da die vorliegenden Behandlungsmöglichkeiten den Krankheitsverlauf nur unzureichend beeinflussen. Derzeit werden in der Systemtherapie hauptsächlich Zytostatika verwendet, jedoch ist aus dem klinischen Alltag eine hohe Chemoresistenz des malignen Melanoms bekannt.

**Materialien und Methoden:** Die humane chemosensible Melanomzelllinie MeWo wurde mittels kontinuierlicher Zytostatikaexposition mit vier verschiedenen Chemotherapeutika (Etoposid, Fotemustin, Cisplatin und Vindesin) bei steigender Inkubationskonzentration selektioniert. So entstanden je Zytostatikum vier zunehmend chemoresistente Zelllinien. Für diese Zelllinien wurden Dosis-Wirkungskurven mit den Chemotherapeutika Fotemustin, Cisplatin, Etoposid, Vindesin, Doxorubicin und Mitomycin erstellt, um sowohl die Resistenz gegenüber dem Inkubationszytostatikum zu verifizieren als auch Kreuzresistenzen zu erfassen. Aus den Ergebnissen der Dosis-Wirkungsbeziehung wurden die Inhibitionskonzentrationen ermittelt.

**Ergebnisse:** Mit allen Chemotherapeutika konnten in Abhängigkeit von der Zeit und der Konzentration des Inkubationszytostatikums chemoresistente Melanomzelllinien herangezüchtet werden. Mit einer 35,7-fachen relativen Resistenz in Vergleich zur Kontrollzelllinie konnte durch Dauerexposition mit Etoposid die größte Resistenzsteigerung erreicht werden. Aus der Exposition mit Fotemustin resultierte eine Steigerung der Resistenz auf das 26,4-fache. Eine deutliche Resistenzsteigerung gelang auch durch die Dauerexposition mit Vindesin (10,2-fach) und Cisplatin (6-fach). In der Regel korrelierte das Ausmaß der Resistenzentwicklung mit der Inkubationskonzentration. Die Untersuchung der Kreuzresistenzen ergab ein Kreuzresistenzspektrum für die Etoposid-selektionierte Zelllinie, welches alle gewählten Chemotherapeutika umfaßte. Fotemustin- und cisplatin-selektionierte Zellen zeigten sich jeweils kreuzresistent gegenüber Cisplatin bzw. Fotemustin sowie Etoposid. Vindesin-selektionierte Zellen zeigten keine Kreuzresistenz, allerdings eine Zunahme der Sensibilität gegenüber Doxorubicin.

**Schlußfolgerung:** Die Ergebnisse der Arbeit sowie deren Vergleich mit vorangegangenen Untersuchungen legen nahe, daß stufenweise Zytostatikaexposition die Modulation bestehender Resistenzmechanismen, im Sinne einer „Hochregulierung“, Entwicklung oder Aktivierung eines oder mehrerer zusätzlicher Resistenzmechanismen induzieren. Diese allein als auch die additive Wirkung der Mechanismen könnten die Resistenzsteigerung ausmachen. Je mehr unterschiedliche Resistenzmechanismen der Zelllinie zur Verfügung stehen und je unspezifischer der einzelne Mechanismus ist, desto eher treten Kreuzresistenzen auf. Spezifische Mechanismen vermitteln eher Monoresistenz. Detaillierte Aussagen über Art und Weise der zytostatikaspezifischen Resistenzmechanismen sind jedoch nicht möglich. Allerdings lassen sich Hypothesen für vertiefendere Untersuchungen aufstellen. So bedarf es nun vor allem molekularbiologischer Untersuchungen der resistenten Zelllinien, wobei hier Unterschiede zwischen den einzelnen Zelllinien und den Resistenzstufen berücksichtigt werden können. Ebenso bieten sich Versuche der Resensibilisierung der Zelllinien an. Die detaillierte Charakterisierung der Resistenzmechanismen ist nötig, um effektive Ansatzmöglichkeiten für die Modulierung und Umgehung von Chemoresistenzen und damit Verbesserungen in der Therapie von Patienten mit malignem Melanom zu schaffen. Hierfür bietet die vorliegende Arbeit eine sehr gute Basis.