



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

**Untersuchung zur differentiellen Genexpression von
cisplatin sensiblen und cisplatinresistenten Blasenkarzinomzellen.**

Autor: Gritta Abel
Einrichtung: Urologische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. K. U. Köhrmann

Das Chemotherapeutikum Cisplatin ist aufgrund seiner hohen Wirksamkeit innerhalb der unterschiedlichen Behandlungskonzepte des metastasierenden Harnblasenkarzinoms von besonderer Bedeutung. Seine Effektivität und klinische Anwendbarkeit wird jedoch durch die Entwicklung von Resistenzmechanismen eingeschränkt, zu deren Aufklärung diese Arbeit beitragen soll.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit gelang es die Differential Display-Methode zu etablieren und damit aus der cisplatin sensiblen Blasenkarzinomzelllinie RT 112 und den cisplatinresistenten Sublinien CP 3 und CP (F) zunächst 37 differentiell exprimierte cDNA-Fragmente zu isolieren. Im weiteren Verlauf erfolgte deren Klonierung und Sequenzierung. Die abschließenden Verifikationsverfahren, der Northern Blot und die Ein-Schritt-RT-PCR, bestätigte letztendlich nur drei der cDNA-Sequenzen als tatsächlich differentiell exprimiert. Diese drei resistenzassoziierten Genexpressionen waren ausschließlich den cisplatinresistenten Zelllinien CP 3 und CP (F) zuzuordnen. Durch den Vergleich mit einer Genbibliothek konnten sie wie folgt benannt werden: Apoferritin H-Kette, p55 (human palmitoylated erythrocyte membrane protein) und Cyclophilin 33A.

Aufgrund unserer Ergebnisse und der Auswertung der erfolgten Literaturrecherchen erschien die Identifikation der Apoferritin H-Kette als wichtigstes Ergebnis in Bezug auf die Entstehung einer Cisplatinresistenz. Eine Hypothese zum Wirkungsmechanismus von Ferritin lautet wie folgt: Das von den cisplatinresistenten Zellen gebildete Ferritin bindet freies Eisen, entzieht damit der Fenton Reaktion einen wichtigen Reaktionsbestandteil, wodurch weniger Hydroxylradikale freigesetzt werden können, die die schädliche Wirkung von Cisplatin ausmachen.