



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

**Genexpressionsanalyse cisplatinresistenter Tumorzelllinien**

Autor: Bärbel Petra Lob  
Institut / Klinik: Urologische Klinik  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. M. Siegsmond

Die Chemotherapie zählt heute neben der chirurgischen Behandlung und der Strahlentherapie zu einer der wichtigsten Therapiemöglichkeiten bei der Behandlung von Krebserkrankungen. Innerhalb der unterschiedlichen Behandlungskonzepte des Urothelkarzinoms nimmt das Chemotherapeutikum Cisplatin aufgrund seiner hohen Wirksamkeit eine führende Position ein. Seine Effektivität und klinische Anwendbarkeit werden jedoch hauptsächlich durch zwei Komponenten eingeschränkt. Zum einen durch die Toxizität der Substanz gegenüber gesunden Organen und zum anderen durch die Entwicklung von Resistenzmechanismen gegenüber der Chemotherapie.

Die wissenschaftliche Aufklärung und das Verstehen der einzelnen Entwicklungsschritte dieser Resistenzmechanismen ist unbedingt notwendig, um bei bereits bestehenden Therapieformen eine größere Effektivität zu erreichen, bzw. neue Behandlungsmöglichkeiten zu entwickeln. Die bisher bekannten Mechanismen der Cisplatinresistenz reichen nicht aus, um eine erworbene Cisplatinresistenz vollständig zu erklären. Aus diesem Grund ist zu erwarten, dass noch weitere unbekannte Resistenzmechanismen existieren.

Da davon ausgegangen wird, dass sich Veränderungen im Resistenzverhalten von Tumorzellen in ihrer Genexpression manifestieren, wurde im Rahmen dieser Arbeit versucht, durch den direkten Vergleich der Genexpression von cisplatinempfindlichen RT 112 und cisplatinresistenten Sublinien CP 3, CP F und CP 15, mit Hilfe der Differential Display Methode, differentiell exprimierte Gene zu identifizieren. Tatsächlich erwiesen sich folgende vier Gensequenzen als differentiell exprimiert: Metallothionein, Superoxiddismutase, Enolase und 82 kDa Protein. Wobei nur das Metallothionein und die Superoxiddismutase eine Relevanz in der Cisplatinresistenz von Urothelkarzinomzellen aufweisen. Es fanden sich zwei unterschiedliche Mechanismen der Cisplatinresistenz. Die Überexpression von Metallothionein in den cisplatinresistenten Zelllinien CP 3 und CP 15, die durch intermittierende Dosissteigerung selektioniert wurden. Andererseits die Superoxiddismutase, die in der Sublinie CP 15 überexprimiert war. Diese Zelllinie entstand durch eine kontinuierlich langsam steigende Cisplatinkonzentration aus der Mutterzelllinie RT 112. Die Exposition der Zellen scheint also eine Rolle bei der Entwicklung von Resistenzmechanismen zu spielen. MT ist ein kleines Protein, das im Zytosol und im Zellkern vorkommt, es ist kurzfristig mobilisierbar und stellt so einen Schutz vor zytotoxischen Substanzen dar, indem es Cisplatin bindet. Die Überexpression der Superoxiddismutase, einem Metalloprotein, das intra- und extrazellulär vorkommt, dient dazu, dass die durch Cisplatin induzierten radikalischen Sauerstoffverbindungen eliminiert werden können und es so nicht, zu einer Apoptose in der Tumorzelle kommt. Dieses System bindet Cisplatin nicht sondern fängt die entstandenen Sauerstoffradikale ab und wirkt daher später als das Enzym Metallothionein.