



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

**Etablierung chemoresistenter Mammakarzinomzelllinien und
Untersuchung deren differentiellen Genexpression mit Hilfe der
c-DNA-Array-Technologie**

Autor: Stefanie Annette Vielhauer
Institut / Klinik: Universitäts-Frauenklinik
Doktorvater: Prof. Dr. J. Volz

Die Erfolge in der Therapie des Mammakarzinomes sind trotz intensiver Bemühungen der Therapieoptimierung sehr unbefriedigend. Insbesondere die Entwicklung einer Chemotherapieresistenz nach vermeintlich primärem Therapieansprechen stellt ein häufiges klinisches Problem dar. Bis jetzt sind erst wenige Resistenzmechanismen bekannt. Deren Erkenntnis wurde häufig aus Untersuchungen einzelner Pathways gewonnen und werden deshalb häufig nicht der tumorbiologischen Dynamik gerecht. Ziel dieser Arbeit war es, das differentielle Genexpressionsprofil der Chemotherapieresistenz in vitro mit Hilfe der c-DNA-Array-Technologie darzustellen und einen Genpool zu generieren, in dem die für die Ausbildung einer Chemotherapieresistenz verantwortlichen Gene wiederzufinden sind.

Durch diskontinuierliche Applikation von Zytostatika konnten zwei chemotherapieresistente Mammakarzinomzelllinien etabliert werden. Neben den etablierten 5 Fluoruracil- und epirubicinresistenten mcf-7 Zellen dienten adriamycinresistente mcf-7 Zellen des NCI (National Cancer Institute) als Kontrolle

Der Nachweis der Chemotherapieresistenz wurde durch zwei Zytotoxizitätstests (PI- und MTT-Test) geführt.

Anschließend wurde die Hybridisierung sowohl der chemosensitiven mcf-7 als auch der 3 chemoresistenten mcf-7 Zelllinien an cDNA-Arrays durchgeführt (Human Cancer Array 1.2, Clontech).

Insgesamt wurden 181 von 1176 Genen differentiell exprimiert, davon stimmten 62 Gene in allen 3 Zelllinien überein. Es werden vorwiegend Promotoren und Regulatoren des Zellzyklus und der Apoptose exprimiert. Des weiteren finden sich zahlreiche Reparaturmechanismen und Wachstumsfaktoren bzw. deren Rezeptoren exprimiert. In Anbetracht der Ergebnisse lassen sich hinsichtlich der Chemotherapieresistenz in vitro mehrere Schlußfolgerungen ziehen. Die Chemotherapieresistenz ist auf multiple und unspezifische Mechanismen zurückzuführen, darunter sind zahlreiche Mechanismen, welche eine Rolle in der Karzinogenese spielen. Desweiteren scheinen es hauptsächlich Veränderungen der Kontrollmechanismen von Zellzyklus und Apoptose der Krebszellen zu sein, die zur Resistenz führen.