



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

**Untersuchung der Chemoresistenz von Pankreas-Karzinom-Zellen  
mittels Proteomics**

Autor: Hamdiye Karali  
Institut / Klinik: II. Medizinische Universitätsklinik / Klinische Kooperations-  
einheit Molekulare Gastroenterologie des DKFZ  
Doktorvater: Prof. Dr. J.-M. Löhr

Das Pankreaskarzinom gehört zu den bösartigsten Tumoren und hat eine äußerst schlechte Überlebensprognose. Nach Kolon- und Magenkarzinom ist es der dritthäufigste Tumor des Verdauungstraktes und ist der fünfthäufigste Tumor, der zum Tode führt. Wegen der ungünstigen Lage des Pankreas und seiner anfangs unspezifischen Beschwerden, werden Tumore an diesem Organ oft viel zu spät diagnostiziert.

Die Behandlung mit Zytostatika ist in der Therapie des Pankreaskarzinoms ein sehr wichtiger Faktor. Leider wird der Therapieerfolg von Chemoresistenzen gegenüber den gängigen Zytostatika limitiert. Die Gründe für die Entstehung von Resistenzen beim Pankreas sind weitgehend unbekannt. Um genauere Aussagen über Resistenzmechanismen machen zu können, muß zuerst verstanden werden, wie Zytostatika auf molekulare Ebene wirken und welche Mechanismen die entarteten Zellen dagegen entwickeln.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, Proteine zu identifizieren, die mit der Entwicklung von Chemoresistenzen am Pankreaskarzinom assoziiert sind.

Proteomics (Proteomanalyse) beschäftigt sich mit der Gesamtheit aller Proteine und stellt eine effektive Methode für Untersuchungen auf Proteinebene dar. Die Analyse der Proteine erfolgte mittels zweidimensionaler Gelelektrophorese. Hierbei werden in der 1. Dimension (Isoelektrische Fokussierung) die Proteine nach ihrem isoelektrischen Punkt und in der 2. Dimension (SDS-PAGE) nach ihrem Gewicht aufgetrennt.

Die Untersuchungen wurden als in vitro-Modell mit drei verschiedenen Pankreas-Karzinom-Zellreihen (Capan 1, Panc 1 und Paca 44) und drei unterschiedlichen Zytostatika (Mafosamid, Gemcitabin und 5-Fluorouracil) durchgeführt.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 9 Proteine identifiziert, die nach Zytostatikagabe differentiell reguliert waren (Nukleosid-Diphosphatkinase, 78 kDa Glukose reguliertes Protein, Protein-Disulfid-Isomerase, Translationell kontrolliertes Tumorprotein, Cytokeratin 8, Eukaryotisches Translations Elongations-Faktor 1, Tubulin, Hitze-Schock-Ptotein 27 und Superoxid-Dismutase). Darunter scheinen die Chaperone bzw. Proteine mit Chaperoncharakter eine wichtige Rolle zu spielen (Protein-Disulfid-Isomerase, 78 kDa Glukose reguliertes Protein, Hitze-Schock-Ptotein 27). Tubulin und Translationell kontrolliertes Tumorprotein sind nachgewiesenermaßen Bindungspartner und besonders letzteres spielt eine wichtige Rolle beim programmierten Zelltod. Tubulin, Eukaryotisches Translations Elongations-Faktor 1 und Cytokeratin 8 wirken auf das mikrotubuläre Netzwerk. Nukleosid-Diphosphatkinase spielt eine wesentliche Rolle bei der Tumormetastasierung. Wie bereits von anderen Arbeiten belegt, spielt Mn- Superoxid-Dismutase eine wichtige Rolle beim Wachstum des Pankreasadenokarzinoms.

Diese Ergebnisse lassen ein weites Feld für Zusatzuntersuchungen offen, die zur Klärung der komplexen Interaktionen notwendig sind. Die Charakterisierung von Chemoresistenzmechanismen stellt einen wichtigen Schritt zur Überwindung der Problematik bei der Zytostatikatherapie des Pankreaskarzinoms dar.