

Simon Johannes Rau

Dr. med.

Expression von Multidrug Resistance-assoziierten Proteinen in cholangiozellulären Karzinomen und Gallenblasenkarzinomen

Geboren am 10. Januar 1979 in Amberg

Staatsexamen am 09. Juni 2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Daniel Rost

Resistenz von Tumoren gegenüber Polychemotherapie wird als Multidrug Resistance bezeichnet. Überexpression von ABC (ATP binding cassette) –Proteinen der MDR-Familie und der MRP-Familie in Tumorzellen ist eine wichtige Ursache für den Phänotyp der intrinsischen Chemoresistenz. Diese Proteine führen zu einer Resistenz gegenüber einer Reihe häufig verwendeter Zytostatika wie Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cisplatin und Methotrexat, indem sie die verschiedenen Substanzen aus der Zelle ausschleusen und somit eine Akkumulation dieser Substanzen verhindern. Die Expression von Multidrug Resistance-assoziierten Proteinen ist u. a. in Tumoren von Leber, Darm, Magen, Niere und Lunge beschrieben worden. Bei Pankreaskarzinomen konnte sogar eine Korrelation zwischen der MRP3 Expression und der Überlebenszeit gezeigt werden. Über die Expression von Multidrug Resistance- assoziierten Proteinen in Gallenblasenkarzinomen oder cholangiozellulären Karzinomen, die als intrinsisch chemoresistent gelten, ist bis heute nichts bekannt.

Ziel der Arbeit war die Erforschung der Expression von Multidrug Resistance-assoziierten Proteinen in cholangiozellulären Karzinomen und Gallenblasenkarzinomen.

Hierzu wurden einerseits Zellkulturexperimente mit Mz-ChA-1 Zellen durchgeführt, welche sich von einem humanen Gallenblasenkarzinom ableiten, wobei die Proteinexpression durch Immunblotanalysen und Immunfluoreszenzanalysen untersucht wurden.

Andererseits wurden Gewebeproben von humanen cholangiozellulären Karzinomen und Gallenblasenkarzinomen auf die Expression dieser Proteine hin untersucht. Hierfür kamen immunhistochemische Methoden zur Anwendung.

Es zeigte sich, dass die weltweit als Model-Zelllinie für biliäres Wachstum eingesetzten Mz-ChA-1 Zellen eine Vielzahl der untersuchten MRP Isoformen exprimieren. So konnten in dieser Zelllinie erstmals P-Glycoprotein, MRP1, MRP2, MRP3, MRP4 und MRP5 nachgewiesen werden. Mz-ChA-1 Zellen eignen sich für die weitere Untersuchung dieser Proteine. So ist die medikamentös induzierte Regulation von MRP Isoformen, welche an dieser Tumorzelllinie hervorragend untersucht werden kann, Gegenstand zahlreicher Forschungsprojekte.

Durch Immunfluoreszenzuntersuchungen konnte nicht nur die zelluläre Lokalisation dieser Proteine gezeigt werden, sondern es erfolgte auch eine genauere Charakterisierung der Mz-ChA-1 Zelllinie bezüglich Morphologie, Differenzierung und Polarität. Dabei konnte erstmals gezeigt werden, dass Mz-ChA-1 Zellen neben ihrem überwiegend nicht polarem Wachstum auch zur Ausbildung polarer Formationen fähig sind.

Zur Untersuchung der MRP Expression in menschlichen Tumoren standen Präparate zur Verfügung, die im Rahmen chirurgischer Eingriffe gewonnen wurden. Bei den cholangiozellulären Karzinomen waren 4 von 7 (57%) MRP3 positiv, während keiner (0%) der untersuchten Tumoren ein MRP2 Expression aufwies. Eine Korrelation zwischen dem Differenzierungsgrad und der MRP3 Expression konnte nicht getroffen werden.

Während lediglich bei 4 der 14 (29%) untersuchten Gallenblasenkarzinome eine schwache MRP2 Expression festgestellt werden konnte, waren 13 dieser 14 (93%) Tumoren MRP3 positiv. Dabei zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem Differenzierungsgrad und der MRP3 Expression der jeweiligen Tumoren, wobei gut und mittelgradig differenzierte Tumoren zu einer stärkeren MRP3 Expression neigten.

Somit handelt es sich bei der intrinsischen Chemoresistenz von Gallenblasenkarzinomen und cholangiozellulären Karzinomen um einen MRP2 unabhängigen Mechanismus.

Eine MRP3-vermittelte Resistenz hingegen kommt als Ursache der intrinsischen Chemoresistenz von Gallenblasenkarzinomen und cholangiozellulären Karzinomen in Frage.