

MULTIDRUG-RESISTANCE BEI KINDLICHEN TUMOREN:

Zellkulturassay, zellulärer Transportmechanismus, Dexniguldipin als Modulator, klinischer Krankheitsverlauf

Zusammenfassung

Die individuelle Wirksamkeit zytostatischer Therapie ist langfristig schwer zu prognostizieren und bleibt nicht selten unbefriedigend. Manche Malignome sprechen zunächst gut auf Zytostatika an, zeigen aber im Rezidiv hohe Therapieresistenz. Bei anderen, von vorneherein hochresistenten Tumorspezies wird eine zytostatische Therapie nur in Einzelfällen empfohlen. Bei diesen Resistenzphänomenen spielt die sogenannte Multidrug-Resistenz (MDR) eine wichtige Rolle.

MDR, bei der Tumorzellen eine breite Palette von Zytostatika über eine Permease (P-Glycoprotein) exportieren, wird durch die Expression des *mdr1*-Gens vermittelt. Andere assoziierte Proteine sind das Multi Drug Resistance Protein (MRP) und das Lung Resistance Protein (LRP). MDR ist relativ häufig und wird seit über 20 Jahren intensiv untersucht. Der Wissenstransfer in die Klinik gestaltet sich jedoch kompliziert. Die individuelle Diagnose von MDR, eine darauf angepaßte Chemotherapie, oder der Versuch, MDR gezielt pharmakologisch durch bekannte MDR-Modulatoren zu blockieren, wurden bisher außerhalb von klinischen Studien noch nicht realisiert.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Frage, inwieweit bei 11 Zellkulturen von unterschiedlichen embryonalen Tumoren eine Multi-Drug-Resistance vorliegt und in welcher Weise eine Modulation dieser MDR mittels Dexniguldipin erreicht werden kann. Untersucht werden die Proben mit drei Verfahren: einem Monolayerproliferationsassay, einer Silikonöfiltrationsmethode sowie einer immunhistologischen Färbung. Retrospektiv werden die Krankheitsverläufe der Patienten ausgewertet. Zum Vergleich wird eine Zelllinie bekannter Resistenz (F4/6 und ADM2^R) mituntersucht. Eine Einstufung der Zelllinien im Bezug auf MDR wurde vorgenommen, wenn die Ergebnisse dieser Untersuchungen gleichsinnig waren, miteinbezogen wurde der klinische Verlauf der Fälle.

Von den 11 untersuchten Fällen werden 7 als MDR-positiv eingestuft (63%), 3 als atypisch resistent (27%). Eine Resistenzmodulation mit Dexniguldipin wurde in 78% erreicht. Dies gelingt mit Wirkdosen des DNIG, bei denen in klinischen Untersuchungen keine toxischen Nebenwirkungen beschrieben werden.

Die drei vorgestellten Untersuchungsverfahren (Immunhistologie, Monolayerproliferationsassay und Transportassay) ergeben bei MDR-positiven Zelllinien typische Resultate. Eine Klassifizierung von Tumorzellen als MDR-positiv kann daraufhin erfolgen und den betroffenen Patienten eine unwirksame Chemotherapie ersparen. In der vorliegenden Arbeit ist die Substanz Dexniguldipin ein potenter Resistenzmodulator in MDR-Zellen, der zur Überwindung der MDR eingesetzt werden kann. Weitere Studien müssen zeigen, ob diese Substanz auch klinisch erfolgreich einzusetzen ist.