

ZUSSAMENFASSUNG

Funktionale Untersuchung des Phänomens der Multidrugresistenz nach Gamma-Strahlen-Therapie.

Die medikamentöse Resistenz ist eine der häufigsten Hindernisse, die bei der Krebsbehandlung zu überwinden sind. Bekannt sind drei Grundfaktoren, die zur Multidrugresistenz beibringen: P-Glykoprotein, vom *mdr1*-Gen kodiert, MRP 1, kodiert vom *mrp1*-Gen und die Vaults, mit LRP, vom *lrp*-Gen kodiert, als ihr wichtigster Bestandteil. Kürzlich wurde LRP als ein unabhängiger und prädiktiver Faktor für die Multidrugresistenz *in vitro* im Vergleich zum P-Glykoprotein und MRP1 identifiziert. Es ist bekannt, dass eine Induktion von polymedikamentöser Resistenz bei Patienten nicht nur nach Behandlung mit zytotoxischen Medikamenten zu beobachten ist, sondern auch nach Strahlentherapie. Diese Beobachtungen fundieren aber auf ziemlich eingeschränkten Experimenten. Bei der modernen Behandlung der bösartigen Erkrankungen wird die kombinierte Strahlen- und Chemotherapie oft angewendet und eine mögliche strahlungsinduzierte Multidrugresistenz kann sich essentiell für die Schemaerstellung mit maximalem therapeutischen Effekt erweisen.

Die vorliegende Arbeit stellt eine systematische Untersuchung der P-Glykoprotein, der MRP1 und der LRP-Expression auf Gen- und Proteinebene während der Bestrahlung unter Einsatz von fraktioniertem, identisch mit dem üblich zur Behandlung von krebserkrankten Patienten anzuwendendem Protokoll dar. Die Experimenten wurden mit Untersuchung der Sensibilität gegen folgende zytotoxische Medikamente erweitert: Bendamustin, Cisplatin und Doxorubicin. Untersucht wurden elf von kolorektalem und Mamma-Karzinom stammenden Zellenlinien; beides Karzinome, die oft mit kombinierten Strahlen- und chemotherapeutischen Protokollen behandelt werden. Die vorliegende Arbeit zeigt eine signifikante Überexpression von P-Glykoprotein, MRP1 und LRP auf Gen- und Proteinebene nach fraktionierter Bestrahlung. Parallel wurde

medikamentöse Resistenz gegen klinisch erreichbare Konzentrationen von Bendamustin, Cisplatin und Doxorubicin gefunden. Außerdem wurde eine Korrelation zwischen der Überexpression von P-Glykoprotein, MRP1 und der Resistenz gegen Bendamustine und Doxorubicin demonstriert. Es ist bemerkenswert, dass die Überexpression von P-Glykoprotein und MRP1 und die sie begleitende medikamentöse Resistenz in gewissem Maße auch 18 Tage nach der letzten Bestrahlung meßbar waren.

Zum Schluss zeigt diese Arbeit, dass die fraktionierte Bestrahlung mit Gamma-Strahlen oft eine Überexpression von P-Glykoprotein , MRP1 und LRP induziert und die Ursache für die begleitende medikamentöse Resistenz gegen strukturell nicht zusammenhängende zytotoxische Medikamente darstellt, was von besonderer Bedeutung bei der Erstellung von den Strahlen-Chemo-Therapie-Protokollen ist.