
Inhaltsverzeichnis

| | | |
|------------|---|-----------|
| 1 | EINLEITUNG | 1 |
| 2 | LITERATURÜBERSICHT | 2 |
| 2.1 | ENTSTEHUNG VON TUMOREN | 2 |
| 2.2 | APOPTOSE UND NEKROSE..... | 7 |
| 2.3 | BEHANDLUNG VON TUMORERKRANKUNGEN | 8 |
| 2.3.1 | <i>Chemotherapie</i> | <i>8</i> |
| 2.3.2 | <i>Nebenwirkungen und Resistenzen</i> | <i>11</i> |
| 2.3.3 | <i>Alternativen.....</i> | <i>13</i> |
| 2.4 | WIRKSTOFF AUS DEM MEER – APIT | 14 |
| 2.5 | TUMOR-MAUS-MODELL..... | 17 |
| 3 | MATERIAL UND METHODEN..... | 21 |
| 3.1 | MATERIAL | 21 |
| 3.1.1 | <i>Zelllinien.....</i> | <i>21</i> |
| 3.1.2 | <i>Anti-human Antikörper</i> | <i>22</i> |
| 3.1.3 | <i>Chemikalien und Narkotika</i> | <i>22</i> |
| 3.1.4 | <i>Medien, Puffer und Lösungen</i> | <i>22</i> |
| 3.1.5 | <i>Geräte und Verbrauchmaterial</i> | <i>23</i> |
| 3.1.6 | <i>Computerprogramme zur Datenerfassung und Auswertung.....</i> | <i>24</i> |
| 3.1.7 | <i>Versuchstiere</i> | <i>24</i> |
| 3.2 | METHODEN..... | 24 |
| 3.2.1 | <i>Zellkultur</i> | <i>24</i> |
| 3.2.2 | <i>Einfrieren und Auftauen von Zellen</i> | <i>25</i> |
| 3.2.3 | <i>Bestimmung der Anzahl vitaler Zellen</i> | <i>25</i> |
| 3.2.4 | <i>Bestimmung der Zelldurchmesser.....</i> | <i>25</i> |
| 3.2.5 | <i>Zellvorbereitung der zu injizierenden Tumorzellen</i> | <i>26</i> |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 3.2.6 | <i>Tierversuche</i> | 27 |
| 3.2.6.1 | Mausvorbereitung zur Tumorzell-Injektion | 27 |
| 3.2.6.2 | Körpergewicht | 27 |
| 3.2.6.3 | Allgemeinzustand | 27 |
| 3.2.6.4 | Klinische Befunde..... | 28 |
| 3.2.6.5 | Spontanverhalten | 28 |
| 3.2.6.6 | Subkutane Injektion der Tumorzellen..... | 28 |
| 3.2.6.7 | Untersuchung der Mäuse | 29 |
| 3.2.6.8 | Kontrolle des Wachstumsverlauf der Tumore | 29 |
| 3.2.7 | <i>Tumormodell</i> | 30 |
| 3.2.8 | <i>Sektion</i> | 30 |
| 3.2.9 | <i>Zellbiologische Untersuchungen</i> | 30 |
| 3.2.9.1 | WST-Proliferationstest..... | 30 |
| 3.2.9.2 | LDH-Test..... | 31 |
| 3.2.9.3 | Isolierung und Aufbereitung der Zellen aus den Tumoren..... | 31 |
| 3.2.9.4 | Durchflußzytometrie | 32 |
| 3.3 | STATISTIK | 34 |
| 3.3.1 | <i>Auswertung der in vitro Versuche</i> | 34 |
| 3.3.2 | <i>Auswertung der in vivo Versuche</i> | 34 |
| 4 | ERGEBNISSE | 36 |
| 4.1 | IN VITRO UNTERSUCHUNG DES <i>APLYSIA PUNCTATA</i> INK TOXIN (APIT) INDUZIERTEN ZELLTODS | 36 |
| 4.2 | AUSWAHL VON GEEIGNETEN MENSCHLICHEN TUMORZELLINIEN | 36 |
| 4.3 | EMPFINDLICHKEIT VERSCHIEDENER HUMANER TUMORZELLINIEN AUF APIT | 38 |
| 4.4 | ABHÄNGIGKEIT DER SENSITIVITÄT GEGENÜBER APIT VON DER ZELLKONZENTRATION | 41 |
| 4.5 | DER ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DER BENÖTIGTEN APIT KONZENTRATION UND DEM ZELLDURCHMESSER | 44 |
| 4.6 | WIRKUNG VON APIT AUF CHEMOTHERAPEUTIKA-RESISTENTE ZELLEN | 47 |
| 4.7 | ZYTOTOXISCHE AKTIVITÄT | 50 |
| 4.8 | MORPHOLOGISCHE ZELLVERÄNDERUNGEN DURCH APIT | 52 |
| 4.9 | ZUSAMMENFASSUNG DER <i>IN VITRO</i> ERGEBNISSE | 54 |
| 4.10 | XENOGRAFT TUMOR MAUS MODEL | 55 |

| | | |
|--------|--|----|
| 4.10.1 | <i>Adaptiver Transfer humaner Tumorzelllinien in RAG-1^{-/-} Mäusen</i> | 56 |
| 4.10.2 | <i>Evaluierung der zu injizierenden Mindestzellzahl</i> | 57 |
| 4.10.3 | <i>Etablierung der Lungenkarzinomzelllinie und der Leukämiezelllinie in RAG-1^{-/-} Mäusen</i> | 59 |
| 4.11 | KÖRPERGEWICHTSENTWICKLUNG WÄHREND DES VERSUCHS | 60 |
| 4.12 | ETABLIERUNG EINES RHABDOMYOSARKOMS, EINES BRONCHIAL- EINES KOLONKARZINOMS | 62 |
| 4.13 | FACS – ANALYSE STICHPROBENARTIGER TUMORGEWEBEPROBEN | 64 |
| 4.14 | VERGLEICH DER ETABLIERTEN XENOTRANSPLANTATE | 66 |
| 5 | DISKUSSION | 68 |
| 6 | ZUSAMMENFASSUNG | 81 |
| 7 | SUMMARY | 83 |
| 8 | LITERATURVERZEICHNIS | 85 |