

I. Inhaltsverzeichnis

| | | |
|---------|---|----|
| I | Inhaltsverzeichnis | 1 |
| II | Abkürzungsverzeichnis | 5 |
| 1. | Einleitung | 9 |
| 1.1 | Das Bronchialkarzinom | 9 |
| 1.1.1 | Häufigkeit | 9 |
| 1.1.2 | Ätiologie | 9 |
| 1.1.3 | Histologische Klassifizierung | 10 |
| 1.1.4 | Klinische Klassifizierung | 11 |
| 1.1.4.1 | TNM-Klassifikation und Staging | 11 |
| 1.1.4.2 | Histopathologisches Grading | 14 |
| 1.1.4.3 | R-Klassifikation | 14 |
| 1.1.5 | Lokalisation | 15 |
| 1.1.6 | Metastasierung | 15 |
| 1.1.7 | Diagnose | 16 |
| 1.1.8 | Therapie | 17 |
| 1.1.8.1 | NSCLC | 17 |
| 1.1.8.2 | SCLC | 20 |
| 1.1.9 | Prognose | 21 |
| 1.1.9.1 | Allgemein | 21 |
| 1.1.9.2 | NSCLC | 21 |
| 1.1.9.3 | SCLC | 22 |
| 1.2 | Das Plasminogen-Aktivator/Plasmin-System | 23 |
| 1.2.1 | Der Plasminogen-Aktivator vom Urokinase-Typ (uPA) | 23 |
| 1.2.2 | Der Plasminogen-Aktivator-Rezeptor vom Urokinase-Typ (uPAR) | 25 |
| 1.2.3 | PAI-1 und PAI-2 | 26 |
| 1.2.4 | Das uPA-System als prognostischer Marker | 27 |
| 1.2.5 | Die Rolle des Plasminogen-Aktivator Systems bei der hämatogenen Metastasierung | 27 |
| 1.2.5.1 | Die metastatische Kaskade | 27 |
| 1.2.5.2 | Die Rolle des uPA-Systems bei Tumorinvasion und Metastasierung | 28 |
| 1.2.6 | Die Rolle des Plasminogen-Aktivator/Plasmin-Systems bei | |

| | | |
|-----|--|----|
| | der Tumorangiogenese | 29 |
| | 1.2.6.1 Angiogenese allgemein | 29 |
| | 1.2.6.2 Der Angiogeneseprozess bei Tumoren | 30 |
| 2. | Zielsetzung | 32 |
| 3. | Material und Methoden | 33 |
| 3.1 | Material | 33 |
| | 3.1.1 Versuchstiere | 33 |
| | 3.1.2 Tierversuchsgenehmigung | 33 |
| | 3.1.3 Injektionslösungen und Substanzen | 34 |
| | 3.1.4 Tierexperiment | 34 |
| | 3.1.5 Histologie | 34 |
| | 3.1.6 Zellkultur | 36 |
| | 3.1.7 SDS-PAGE/Western Blot | 38 |
| 3.2 | Methoden | 40 |
| | 3.2.1 Zellkultur | 40 |
| | 3.2.1.1 Auftauen und Kultivieren der Zellen | 40 |
| | 3.2.1.2 Passagieren der Zellen | 40 |
| | 3.2.1.3 Vorbereitung der Zellen zur Injektion | 41 |
| | 3.2.1.4 Proliferationsassay | 41 |
| | 3.2.1.5 Zytotoxizitätsassay | 42 |
| | 3.2.2 Ansetzen der Inhibitorlösung | 43 |
| | 3.2.3 Tierexperimente | 44 |
| | 3.2.3.1 Versuchsdurchführung | 44 |
| | 3.2.3.2 Weitere Versuchsansätze | 45 |
| | 3.2.3.3 Entnahme der Lunge | 46 |
| | 3.2.3.4 Entnahme des Primärtumors | 46 |
| | 3.2.4 Volumen-CT | 47 |
| | 3.2.5 Histologische Untersuchungen | 48 |
| | 3.2.5.1 Entwässerung und Einbettung des Gewebes | 48 |
| | 3.2.5.2 Entparaffinierung und Rehydrierung | 48 |
| | 3.2.5.3 Immunhistochemische Färbung | 49 |
| | 3.2.5.4 Auswertung der histologischen Gewebeschnitte | 49 |
| | 3.2.6 SDS-PAGE und Western Blot | 50 |
| | 3.2.6.1 Probengewinnung und Aufarbeitung | 50 |

| | | |
|---------|--|----|
| 3.2.6.2 | Herstellung von Polyacrylamidgelen | 51 |
| 3.2.6.3 | SDS-PAGE | 52 |
| 3.2.6.4 | Western Blot | 53 |
| 3.2.7. | Statistik | 54 |
| 4. | Ergebnisse | 55 |
| 4.1 | SDS-Page/Western Blot | 55 |
| 4.1.1 | Nachweis von uPA | 55 |
| 4.1.2 | Nachweis von uPAR | 56 |
| 4.2 | Einfluss des Urokinaseinhibitors CJ-463 auf das Primärtumorwachstum | 57 |
| 4.3 | Einfluss von CJ-463 auf die Vaskularisierung des Primärtumors | 59 |
| 4.4 | Einfluss des Urokinaseinhibitors CJ-463 auf die pulmonale Metastasierung | 61 |
| 4.5 | Einfluss von CJ-463 auf Primärtumorwachstum und Metastasierung bei uPA- und uPAR-KO Mäusen | 63 |
| 4.5.1 | Einfluss auf das Primärtumorwachstum bei uPA- und uPAR-KO Mäusen | 63 |
| 4.5.2 | Einfluss auf die pulmonale Metastasierung bei uPA- und uPAR-KO Mäusen | 66 |
| 4.6 | Einfluss von CJ-463 auf das Primärtumorwachstum beim kleinzelligen Bronchialkarzinom | 68 |
| 4.7 | Einfluss von CJ-463 auf die Proliferation von LLC Zellen | 70 |
| 5. | Diskussion | 72 |
| 5.1 | Methodische Aspekte des tierexperimentellen Ansatzes | 72 |
| 5.1.1 | Heterotropes Lungenkarzinom Modell der Maus | 72 |
| 5.1.2 | Methoden zur Erfassung des Primärtumorwachstums und der Metastasierungsrate | 73 |
| 5.1.3 | Pharmakokinetische Aspekte | 74 |
| 5.1.4 | Sicherheitsaspekte | 75 |
| 5.2 | Rolle von Proteasen bei Primärtumorwachstum und Metastasierung | 75 |
| 5.2.1 | Grundsätzliche Überlegungen | 75 |
| 5.2.2 | Einfluss des uPA-Systems auf Migrationsverhalten und Metastasierungspotential von Tumorzellen | 78 |
| 5.2.3 | Einfluss des uPA-Systems auf Tumorangiogenese | |

| | | |
|------|--|-----|
| | und Primärtumorwachstum | 82 |
| 5.3 | Therapeutische Aspekte | 85 |
| 6. | Zusammenfassung/Summary | 86 |
| 7. | Literaturverzeichnis | 88 |
| 8. | Anhang | 106 |
| 8.1. | Rohdaten zum Primärtumorwachstum | 106 |
| 8.2. | Rohdaten zur pulmonalen Metastasierung | 112 |
| 8.3. | Rohdaten zur Tumervaskularisierung | 114 |
| 8.4. | Rohdaten zum Proliferationsassay | 115 |
| 9. | Danksagung | 116 |
| 10. | Erklärung | 117 |