

## 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	78

	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 Tumorvaskularisierung	114
8.4.	Rohdaten zum Proliferationsassay	115
9.	Danksagung	116
10.	Erklärung	117