

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	8
Abbildungsverzeichnis.....	10
Tabellenverzeichnis	11
 1 Einleitung.....	 12
1.1 Prostatakarzinom	12
1.1.1 Epidemiologie.....	12
1.1.2 Risikofaktoren	12
1.1.3 Diagnose.....	14
1.1.4 Pathologische Klassifikation	14
1.1.5 Therapie, Prognose und Nachsorge	18
1.2 Molekularbiologie des Prostatakarzinoms.....	19
1.3 DNA-Hyper- und DNA-Hypomethylierung.....	20
1.3.1 DNA-Methylierung.....	20
1.3.2 Physiologische Aufgaben	21
1.3.3 Veränderungen in Tumoren	22
1.4 Promotorhypermethylierung beim Prostatakarzinom.....	23
1.5 Zielsetzung	26
 2 Material und Methoden.....	 29
2.1 Materialien.....	29
2.1.1 Geräte	29
2.1.2 Labormaterialien.....	29
2.1.3 Chemikalien	30
2.1.4 Lösungen	31
2.1.5 Kits.....	32
2.1.6 Software	32
2.1.7 Nukleotide, Enzyme und Primer	32
2.1.8 Probenmaterial	34

2.2	Methoden	36
2.2.1	DNA-Isolation der Gewebeprobe	36
2.2.2	Zellkultur	37
2.2.3	Kontrollproben	37
2.2.4	Bisulfitbehandlung	38
2.2.5	Primerdesign	39
2.2.6	Quantitative Methylierungsspezifische PCR	40
2.2.7	Gelelektrophorese	43
2.2.8	Berechnung der Kopienzahl	43
2.2.9	Statistische Auswertung	43
3	Ergebnisse	45
3.1	DNA-Isolation	45
3.2	Hypermethylierung bei Prostatakarzinomzelllinien	45
3.3	Hypermethylierung im Prostatagewebe	46
3.4	Hypermethylierung von Lymphknoten	49
3.5	Sensitivität und Spezifität der Methylierungsmarker	50
3.6	Prognostische Aussagekraft der Methylierungsmarker	54
4	Diskussion	57
4.1	Methodenkritik	57
4.2	Methylierungsstatus der Zelllinien	58
4.3	Methylierungsfrequenzen	58
4.3.1	<i>APC</i>	58
4.3.2	<i>GSPT1</i>	59
4.3.3	<i>PTGS2</i>	60
4.3.4	<i>RASSF1a</i>	61
4.3.5	<i>MDR1</i>	62
4.4	Diagnostische Information	63
4.5	Prognostische Information	63
4.6	Hypermethylierung in Lymphknoten	64
4.7	Perspektiven	65

5	Zusammenfassung	67
6	Literaturverzeichnis	68
7	Danksagung	82
8	Lebenslauf	83