

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden kindliche Vorläufer-T-Zell ALL *in vitro* hinsichtlich Apoptose-Verhalten unter zellbiologischen und klinischen Aspekten untersucht. Folgende Ergebnisse wurden in dieser Arbeit erbracht:

1. Sensitivität gegenüber Apoptose-Induktion und Expression Apoptose-relevanter Regulationsfaktoren in Vorläufer-T-Zell ALL

Kortikale Vorläufer-T-Zell ALL stellen den sensitivsten Subtyp gegenüber der Chemotherapeutika-induzierten Apoptose dar.

Das CD95-Rezeptor/Ligand-System ist nicht essentiell für die Induktion der spontanen Apoptose oder der durch Dexamethason oder Doxorubicin induzierten Apoptose in Vorläufer-T-Zell ALL.

Die Sensitivität gegenüber der spontanen oder Chemotherapeutika-induzierten Apoptose korreliert nicht mit der konstitutiven Expression von Bcl-2 und Bax.

Die spontane Apoptose kann durch eine Hochregulation von Bax erklärt werden.

Bax ist auf der Ebene der intrazellulären Lokalisationsänderungen vom Cytosol zu den Mitochondrien in der Apoptose-Induktion in Vorläufer-T-Zell ALL beteiligt.

2. IL-7 als antiapoptotischer Überlebensfaktor in Vorläufer-T-Zell ALL

IL-7 stellt einen anti-apoptotischen Überlebensfaktor in Vorläufer-T-Zell ALL dar, der sowohl die spontane Apoptose als auch die Dexamethason- und Doxorubicin-induzierte Apoptose in Vorläufer-T-Zell ALL inhibieren kann.

Kortikale Vorläufer-T-Zell ALL stellen den sensitivsten Subtyp gegenüber der Apoptose-Inhibition durch IL-7 dar.

Die durch IL-7 induzierte Inhibition der spontanen Apoptose sowie der Dexamethason-induzierten Apoptose wird durch eine Expressionserhöhung von Bcl-2 begleitet. Bcl-2 könnte einen gemeinsamen Regulationsfaktor des IL-7- und des Dexamethason-induzierten Signalweges darstellen.

3. *In vitro* Sensitivität gegenüber Chemotherapeutika und IL-7 – prognostische Bedeutung für das klinische Ansprechen *in vivo*

Die *in vitro* Sensitivität gegenüber Dexamethason korreliert mit dem frühen *in vivo* Ansprechen auf die Chemotherapie.

Die *in vitro* Sensitivität gegenüber IL-7 korreliert mit der frühen *in vivo* Blastenreduktion und stellt einen unabhängigen Parameter zur Erkennung Vorläufer-T-Zell ALL Subtypen mit unterschiedlicher Sensitivität gegenüber Apoptose-Induktion dar.

Die funktionellen Untersuchungen zum *in vitro* Apoptose-Verhalten liefern wertvolle Informationen über die zellbiologischen Eigenschaften primärer Vorläufer-T-Zell ALL Leukämiezellen und leisten im Zusammenhang mit den klinischen Daten einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der Vorläufer-T-Zell ALL-Pathophysiologie. Vor allem die Sensitivität gegenüber Glukokortikosteroiden und der Zytokin-vermittelten Modulation der Apoptose *in vitro* hat sich als ein prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf die Induktions-Chemotherapie *in vivo* erwiesen. Die mittels dieser Untersuchungen nachgewiesenen zellbiologischen Unterschiede hinsichtlich des programmierten Zelltodes bieten zudem die Möglichkeit in zukünftigen Studien spezifische therapeutische Substanzen zu entwickeln, die durch eine gezielte Apoptose-Induktion zu einer Verbesserung des Therapieansprechens bestimmter Vorläufer-T-Zell ALL-Subtypen beitragen könnten.