

3 Ausblick und kritische Würdigung

Die Forschungsergebnisse der letzten Jahre sowohl im präklinischen als auch im klinischen Bereich zeigen zwei Dinge deutlich: das Verständnis der intrazellulären Vorgänge, die eine Zelle in den Tod treiben oder – bei Tumorzellen – dieses verhindern, hat sich dramatisch verbessert. Hieraus ergeben sich jetzt schon unter anderem in dieser Arbeit beschriebene klinisch interessante Ansatzpunkte, neue Therapiestrategien selektiv in das heute bekannte Wissen um diese regulatorischen Zusammenhänge der Apoptose einzupassen. Je genauer die Bedeutung neuer Apoptose-bezogener Proteine für maligne Erkrankungen bekannt ist, umso spezifischer können diagnostische und therapeutische Ansätze entwickelt werden. Hier setzen zum Beispiel Verfahren zum Isolieren von "small molecules" an, die spezifisch an IAPs binden und ihre anti-Caspasewirkung blockieren. Der Prototyp eines solchen Medikaments ist der natürlich vorkommende IAP-Inhibitor Smac.¹⁰⁹ Peptide, die identisch zu einer kurzen am N-terminalen Ende von Smac lokalisierten Aminosäuresequenz sind, sind notwendig und hinreichend, um XIAP zu binden und blockieren.⁸⁸ Vor dem Hintergrund dieser ermutigenden Ergebnisse versuchen jetzt verschiedene Gruppen weltweit, auch sogenannte "non-peptidyl small molecules" als IAP-Inhibitoren zu isolieren. Wegen der durch Strukturanalysen klar definierten anti-Caspase Funktion konzentrieren sich die Bemühungen hier auf XIAP. Neben dem von uns verfolgten Ansatz mit einer Peptidbibliothek¹⁰⁰ werden u.a. biochemische Verfahren zur Isolierung von Peptiden und nicht-Peptid basierten Molekülen mit anti-IAP Funktion verwendet. So wurden Bibliotheken dieser Substanzklassen mit Hilfe eines Verfahrens untersucht, das diejenigen Moleküle aus einer Substanz-Bibliothek isoliert, welche die XIAP-bedingte Blockierung freier rekombinanter Caspase-3 Aktivität *in vitro* inhibiert, in diesem biochemischen Verfahren als Spaltung eines fluorogenen Substrates nachweisbar. Über ein solches Verfahren konnten sowohl Peptide als auch "non-peptidyl"-Verbindungen als XIAP-Inhibitoren isoliert werden. Die von Wu et al. isolierten Konstrukte binden zwischen der BIR1- und BIR3-Domäne von XIAP. Mit Hilfe dieser Moleküle können TRAIL-resistente Zellen für TRAIL-induzierte Apoptose resensitiviert werden.¹¹⁰ Mit Hilfe einer ähnlichen Technik isolierte Verbindungen einer anderen Gruppe können die anti-Caspase-3 Funktion von XIAP, aber nicht dessen anti-Caspase-9 Funktion, blockieren. Diese Konstrukte können direkt Apoptose in Zelllinien und primären Leukämieblasten induzieren.¹¹¹ Im Mausmodell führte die Behandlung von etablierten Prostatakarzinomen zum Rückgang der Tumormanifestationen nach Behandlung mit den Konstrukten.¹¹² Diese jüngsten Entwicklungen lassen weiterhin eine aktive Forschung auch im (prä-)klinischen Bereich erwarten.

Allerdings besteht weiter die dringende Notwendigkeit, die molekularen und zellbiologischen Zusammenhänge der apoptotischen Signaltransduktionswege sowie die

Regulierung der in ihnen aktiven Proteine besser zu verstehen. Hierzu gehören unter anderem funktionelle Untersuchungen des jetzt komplett bekannten Genoms. Nur so kann neues Wissen schnell gewinnbringend in die Klinik gebracht werden, wie es zum Beispiel Imatinib bei der chronischen myeloischen Leukämie vor kurzem erfolgreich gezeigt hat.