

4 Zusammenfassung: Abstrakt

Untersuchungen der letzten Jahre haben die Bedeutung des kontrollierten Zelltodes (Apoptose) für eine Vielzahl von menschlichen Erkrankungen aufgezeigt. Die Unterdrückung des physiologischen Apoptoseprogramms trägt zur Leukämogenese über unterschiedliche Mechanismen bei, hierzu gehören die Akkumulation von Genmutationen, Wachstums-Faktor unabhängiges Überleben von Zellen, Resistenz gegenüber immunvermittelter Zytotoxizität und Übergehen von Zellzyklusregulatoren, die normalerweise Apoptose induzieren würden. Defekte Apoptosemechanismen spielen auch eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Resistenzmechanismen der Leukämiezellen gegen Chemotherapie und Bestrahlung. Die Kernmaschinerie der Zelltodsignaltransduktionswege lässt sich auf wenige – im Verlauf der Evolution gut konservierte – Proteine reduzieren.

Diese Arbeit untersucht die molekulare und zellbiologische Wirkungsweise einer antiapoptotischen Proteinfamilie, der "Inhibitoren der Apoptose" (IAPs). Hierbei konnte gezeigt werden, welche Domänen innerhalb der IAPs für ihre antiapoptotische Funktion notwendig sind. Ebenso konnten zelluläre Bindungspartner isoliert sowie ihre Position innerhalb der wichtigsten Signaltransduktionswege der Apoptose geklärt werden. Neben diesen Studien zum Wirkungsmechanismus der IAPs erlaubte die Analyse ihrer prognostischen Bedeutung mit Hilfe von Expressionstudien bei akuten myeloischen Leukämien die Identifizierung von Patienten mit guter bzw. schlechter Prognose. Wegen ihrer Rolle als Resistenzgene wurden die IAPs als Zielstrukturen therapeutischer Ansätze untersucht, um durch Reaktivierung der von IAPs blockierten Apoptosewege das Zelltodprogramm von Leukämiezellen zu induzieren. So wurden Peptide isoliert, welche die antiapoptotische Funktion der IAPs blockieren. Hierdurch konnten selektiv IAPs überexprimierende Leukämiezellen für Apoptosestimuli sensitiviert werden.

Damit zeigt diese Arbeit die Bedeutung einer Gruppe antiapoptotischer Proteine als Resistenzgene bei malignen Erkrankungen. Die Identifikation der molekularen Wirkungsweise ermöglicht die Nutzung der IAPs als Prognosemarker und Therapieziel bei Leukämien.

Schlagwörter:

Apoptose, Leukämien, Caspasen, Therapieansprechen, Chemoresistenz

Abstract

Recent studies have indicated a role for apoptosis in a variety of human diseases. Suppression of apoptosis contributes to leukemogenesis by several mechanisms, including facilitating the accumulation of gene mutations, permitting growth-factor-independent cell survival, promoting resistance to immune-based cytotoxicity, and allowing bypassing of cell-cycle checkpoints, which would normally induce cell death. Defects in apoptotic mechanisms also play an important part in resistance to chemotherapy and radiation. The core machinery of the cell death pathway can be reduced to a few critical types of proteins, which are well conserved across animal evolution.

This study analyzes the molecular and cell biological mode of action of the inhibitor of apoptosis (IAP) family of proteins. The domains within the IAPs which are necessary and sufficient for their antiapoptotic properties could be defined. Moreover, their position in the apoptosis signaling cascade was determined by isolating new cellular binding partners of IAPs. Given their role as chemoresistance genes, the utility of IAPs as prognostic markers and therapeutic targets was investigated. In patients with acute myeloid leukemia, IAP expression was a negative prognostic marker. Next, peptides were isolated that bind and thereby block IAP's antiapoptotic function resulting in an activation of the apoptotic program in leukemia cells overexpressing IAPs.

In essence, this work describes the significance of a group of antiapoptotic proteins as resistance genes in leukemia. The identification of its molecular mode of action allows for the usage of IAPs as prognostic markers and therapeutic targets in leukemia.

Keywords:

Apoptosis, leukemia, caspases, clinical response, chemoresistance