

1 Zusammenfassung

Dysregulation von Zelltod und Zellproliferation ist an der Entstehung und der Progression maligner Erkrankungen beteiligt. Auch basieren fast alle nicht-chirurgischen Tumortherapien auf dem Prinzip, Zellzyklus-Arrest oder Zelltod in Tumorzellen auszulösen. Therapieresistenz maligner Tumoren resultiert somit in direkter Konsequenz aus Störungen zentraler Schlüsselgene der Zellzyklus- und Apoptose-Regulation. Die Analyse solcher genetischer Veränderungen ermöglicht die Identifikation von Risikopatienten mit ungenügendem Ansprechen auf Chemotherapeutika oder Bestrahlung, sowie schlechter Prognose der Tumorerkrankung. Eine zentrale Rolle für die Regulation von Zelltod und Zellproliferation spielt das p53-Gen. Das p53-Gen hat verschiedene downstream-Effektoren, die sowohl Zelltod (z.B. Bax, Noxa) als auch Zellzyklusarrest (z.B. p21^{WAF1/CIP1}) und DNA-Reparatur regulieren. Das genaue Zusammenspiel dieser verschiedenen p53-Effektoren ist komplex. Es ist u.a. von Zelltyp, Stärke und Art des zytotoxischen Signals abhängig. Wir haben die klinische Relevanz einiger Komponenten des p53-Signalweges in verschiedenen Tumorentitäten untersucht: Bei kolorektalen Adenokarzinomen ist der p53/Bax Signalweg relevant für den natürlichen Verlauf der Erkrankung, wird aber im Fall einer Radiochemotherapie in seiner prognostischen Bedeutung abgelöst durch die p53/p21^{WAF1/CIP1} –vermittelte Zellzyklusregulation. Lediglich die Wirkung von Hyperthermie ist vom p53/Bax-Signalweg abhängig. In Magenkarzinomen ist die Koinzidenz von Mutationen im p53-Gen und im Bax-Gen fatal für die Prognose. Hingegen ist für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus die Retinoblastom-Genprodukt (Rb) –Regulation am G1-Restriktionspunkt des Zellzyklus neben dem p53/Bax-Signalweg prognostisch relevant. Bei Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie wurde die Bedeutung des p53-Bax-APAF-1 mitochondrialen Apoptosesignalwegs sowohl für die Prognose als auch für die Therapieresistenz gegen verschieden Zytostatika und ionisierender Bestrahlung untersucht. Dies ist einerseits die Basis für ein molekulares Verständnis der pharmakogenetischen Grundlagen des Ansprechens auf Tumortherapien und andererseits für den gezielteren klinischen Einsatz von Tumortherapeutika. Insbesondere zeigen diese Daten zur Pharmakogenomik maligner Tumoren, dass Defekte zentraler regulatorischer Gene, z.B. von Komponenten des p53 Signalwegs, nicht immer in globaler Therapieresistenz resultieren, sondern durch den Einsatz adäquater Therapiemodalitäten überwunden werden können.