

2 Einleitung

Die Regulation von Zellproliferation und Zelltod erfolgt durch eng miteinander verknüpfte Signalwege¹. Im normalen adulten, ausgereiften, sich aber dennoch ständig erneuernden Gewebe besteht ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Zellproliferation durch mitotische Teilung und Zelluntergang durch programmierten Zelltod (Apoptose). Dies spiegelt sich auch in der Bedeutung dieser beiden zellbiologischen Phänomene bei der Entstehung von benignen und malignen Tumoren wieder. Die ungehemmte Aktivierung von Zellzyklus-aktivierenden Signalwegen, z.B. durch die zellulären Onkogene c-myc², E2F³ oder Ras und dessen Aktivatoren, z.B. EGF- oder Her2/neu-Rezeptor⁴, erleichtert hierbei die Tumorentstehung, ebenso wie die Inaktivierung von Zelltodsignalwegen^{2,5}.

Alle malignen Tumore weisen solche Störungen der Proliferations- und der Zelltodkontrolle auf. Häufig sind solche genetische Aberrationen mit einer intrinsischen Resistenz gegenüber zytotoxischen Tumorthérapien verbunden. Hierbei ist von Bedeutung, dass Tumorthérapeutika nicht nur transienten Wachstumsarrest oder prämatüre Seneszenz, eine permanente Form des Zellzyklusarrests, sondern auch apoptotischen, sowie nicht-apoptotischen, nekrose-ähnlichen Zelltod induzieren können. Entscheidend hierfür ist, welche Schlüsselgene der eng vernetzten Apoptose- bzw. der Proliferationskontrolle im Tumor dereguliert wurden, und welche Signalkaskaden Ziel der eingesetzten Tumorthérapie sind (**Abb. 1**).

Maligne Tumore sind häufig genetisch instabil und akkumulieren nach den initialen transformierenden genetischen Ereignissen weitere sekundäre genetische Veränderungen⁶. Dies kann zu einem weiteren Verlust der Proliferationskontrolle, der Unfähigkeit in Seneszenz zu gehen und noch ausgeprägter Zelltod-Resistenz führen. Solch eine Tumorprogression, d.h. die Entstehung aggressiverer und Therapie-resistenter Tumore, kann im natürlichen Verlauf der Erkrankung spontan erfolgen, ist aber häufig auch die Folge induzierter genetischer Schäden in Folge einer Chemo- oder Strahlentherapie. In Folge spontaner oder therapie-induzierter DNA-Schädigung und durch Selektionsdruck durch die zytotoxische Therapie wird hierbei die Entwicklung höhermaligner Tumorzellklone begünstigt.

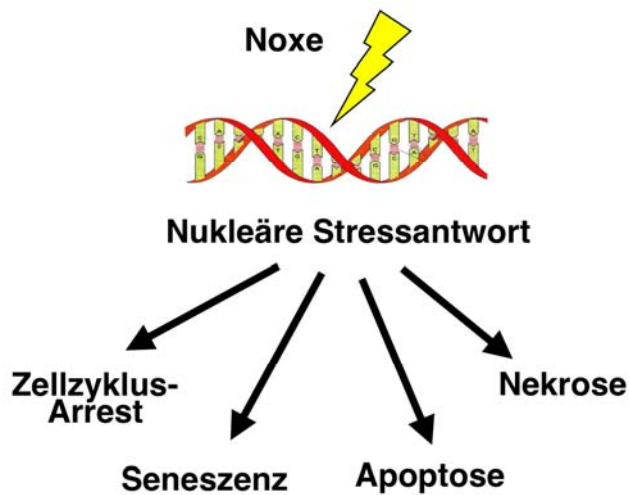


Abb. 1: Zelluläre Reaktion auf nukleäre Stress-Signale, z.B. in Folge einer DNA-Schädigung

Tumortheraeutika induzieren nukleäre Stress-Signale, z.B. in Folge DNA-Schädigung oder Störung des Spindelapparats durch Taxane oder Vinca-Alkaloide. Abhängig vom Zelltyp, dem auslösenden Stimulus und dem genetischen Kontext, sowie dem genetischen Defektprofil der betroffenen Zelle wird präferentiell transientser Zellzyklusarrest mit Reparatur, irreversibler Zellzyklusarrest (prämatursen Seneszenz) oder Zelltod ausgelöst, der entweder der klassischen Apoptose mit ihren morphologischen Charakteristika entspricht oder, z.B. bei Mangel an O₂ oder ATP, auch nekrotischem Zelltod ähneln kann.

Die Veränderungen in der Proliferationskontrolle und der Zelltodregulation können hierbei nicht isoliert betrachtet werden, da die beteiligten Signalwege auf einer Vielzahl von Ebenen engmaschig miteinander verknüpft sind. Für das Verständnis dieser komplexen Regulationsvorgänge sollen daher 2 zentrale regulatorische Signalwege skizziert werden: der Zellzyklus-regulierende Rb- und der p53-Apoptose-Signalweg.