

7 Fazit

In den letzten Jahren haben wir tiefgreifende Einblicke in die komplexen Regelwerke erlangt, die Zellvermehrung, Zellüberleben und genetische Stabilität regulieren. Immer noch werden neue Mitspieler gefunden. Auch wenn an einzelnen Stellen Klarheit gewonnen wurde, so ist dennoch ersichtlich, dass die Zusammenhänge ungeheuer komplex und erst ansatzweise bekannt sind. Viele dieser Faktoren agieren zudem in redundanten Signalwegen. Für die Entwicklung neuer, selektiver Therapiestrategien von Tumoren ist das genaue Verständnis dieser regulatorischen Zusammenhänge zwischen Zellzyklus, Apoptose und Seneszenz jedoch Grundvoraussetzung. Einen wichtigen Stellenwert hat die Übertragung der zell- und molekularbiologischen Erkenntnisse auf die in vivo Situation, denn schließlich sind es die Patienten, die von dem Fortschritt im Wissen um die genetischen Veränderungen profitieren sollen. Unsere Arbeit in den letzten Jahren hat sich daher darauf konzentriert, Veränderungen in wichtigen Zellzyklus- und Apoptoseregulatoren in menschlichen Tumoren zu untersuchen. Aufgrund der zentralen Stellung von p53 in allen für die Tumorbilogie wichtigen Funktionen (Zellzyklusregulation, Apoptose, DNA-Reparatur, Seneszenz) haben wir uns auf Teile des p53-Signalweges in den Untersuchungen konzentriert. Wichtige Ergebnisse sind:

In verschiedenen Tumorentitäten konnte gezeigt werden, dass weniger Defekte einzelner Signalwegsmittglieder von prognostischer Bedeutung sind, als vielmehr resistente Genotypen mit schlechter Prognose aus Defekten mehrerer Mitspieler eines Signalweges resultieren (**Abb. 16**).

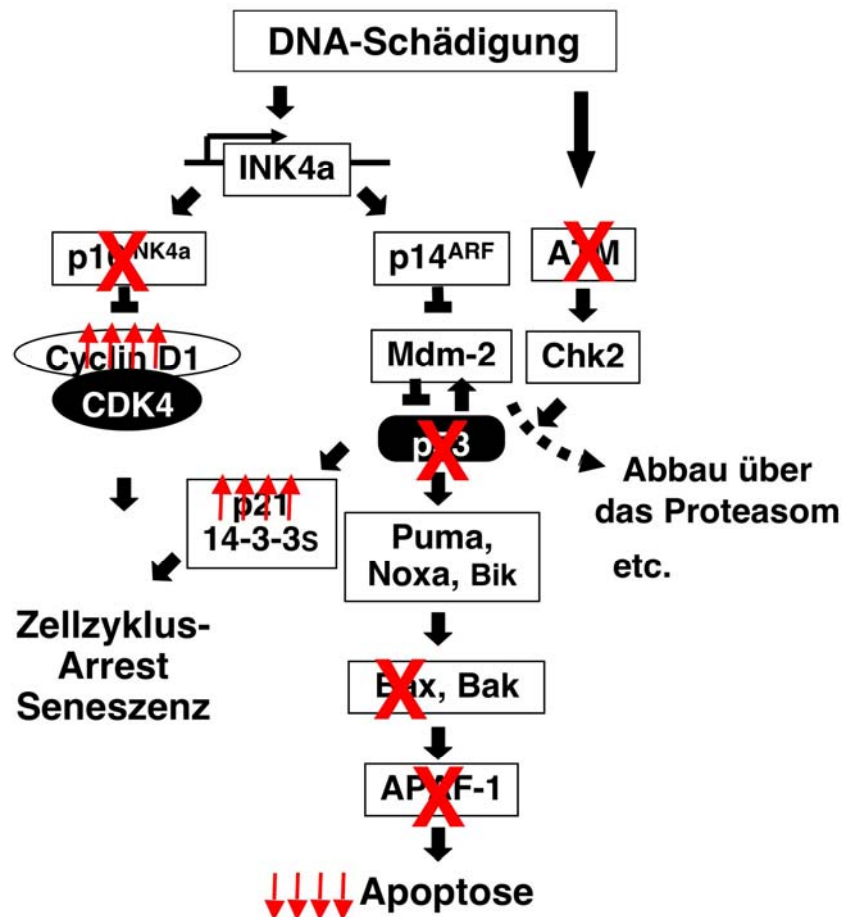


Abb. 16: Signalweg-Analyse als Prognoseparameter am Beispiel eigener Daten

In soliden Tumoren spielen Defekte von p53 und Bax eine dominante Rolle. Die Hinzunahme von Regulatoren des G1-Restriktionspunktes (p16, Cyclin D1) verbesserte die prognostische Aussagekraft bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen. Für Patienten mit B-CLL wurde gezeigt, dass jeweils gemeinsame Defekte von ATM/p53 und p53/APAF-1 von prognostischer Bedeutung sind.

Unterschiedliche Anti-Tumorthérapien nutzen bevorzugt distinkte Pfade in der intrazellulären Signaltransduktion. Gezeigt wurde dies z.B. für die unterschiedliche Abhängigkeit diverser Zytostatika von p53 sowie die Relevanz von p53/Bax-Defekten für die Wirkung von Hyperthermie sowie von p53/ p21^{Cip/Waf}-Inaktivierung für die Wirkung von 5-FU (**Abb. 17**).

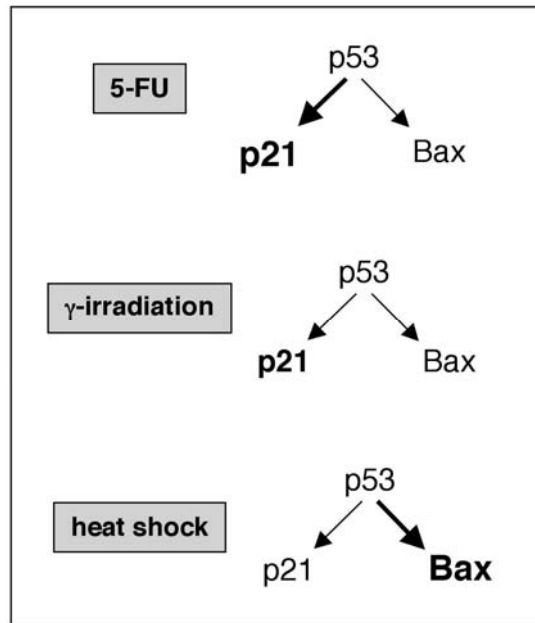


Abb. 17: 5-Fluorouracil (5-FU), γ -Bestrahlung und Hitzeschock nutzen distinkte Signalwege

5-FU löst in vitro signifikant mehr Zelltod aus, wenn $p21^{Cip/Waf}$ inaktiviert wurde. In vivo entwickeln solche Patienten mit Rektumkarzinom früher ein Rezidiv, die unter neoadjuvanter Kombinationstherapie mit 5-FU eine Persistenz p21 positiver Tumorzellen zeigen. Für ionisierende Bestrahlung war dieser $p21^{Cip/Waf}$ -abhängige Effekt weniger deutlich. Hingegen ist die Apoptoseinduktion durch Hitzeschock sowohl in vitro als auch in vivo abhängig von einer intakten Bax-Expression.⁷⁴

Das Wissen um derartige genetische Veränderungen, die das Ansprechen auf Tumorthherapie determinieren, wird uns, gemeinsam mit innovativen Analysetechniken zur Erfassung der komplexen genetischen Zusammenhänge, in Zukunft erlauben, die Indikationsstellung für zytotoxische Therapien zu individualisieren. Am Beispiel der adjuvanten Chemotherapie des Kolonkarzinoms im Stadium UICC III mit einem 5-FU/Folinsäurehaltigem Konzept sei dieses Problem exemplarisch dargestellt: Wenn hundert von hundert operierten Patienten über 6 Monate adjuvant behandelt werden, erhöht sich das tumorfreie 5-Jahres-Überleben um 10% von zirka 60% auf 70%. Dieser Erfolg der klinischen Behandlung heißt aber im Umkehrschluß, dass nur 10 von 100 Patienten von der adjuvanten Therapie profitiert haben: 60 waren bereits durch die Operation geheilt, und 30 haben trotz adjuvanter Therapie ein Rezidiv entwickelt, wurden also mit begrenztem Nutzen chemotherapiert. Wäre es möglich, durch Genotypisierung des Tumors eine

zuverlässige Prädiktion über die individuelle Prognose zu machen, könnte ein individuelles Therapiekonzept erstellt werden. Eine Notwendigkeit für eine individuelle Prädiktion wird immer wünschener und vermutlich auch volkswirtschaftlich unabdingbar werden.

Mit optimierten Untersuchungsmethoden und Kenntnissen der komplexen Reglwerke ausgestattet, könnte es in Zukunft gelingen, geeignetere Behandlungsmethoden und Therapiestrategien anwenden, um gezielter die Signaldefekte in malignen Tumoren bezüglich der Zellzyklus- und Apoptose-Regulation zur Therapie dieser Erkrankungen zu nutzen.