
2. Zielsetzung

Die veränderte Expression und Funktion von Proteinen, die die Prozesse der Apoptose und des Zellzyklus kontrollieren, tragen nicht nur zur Entstehung von malignen Tumoren, sondern auch zur Ausbildung von Resistenzen während der Behandlung mit zytotoxischen Therapien bei. Vorarbeiten haben gezeigt, daß die Resistenzen von Tumoren durch sehr diverse Mechanismen entstehen können.

Untersucht werden sollte daher, ob Therapieresistenzen, die durch Upstream-Defekte verursacht werden, durch Manipulation der Endstrecke des Apoptose-Signalweges überwunden werden können.

Zur Untersuchung dieser Fragestellung standen Zelllinien zur Verfügung, deren Zytostatikaresistenz durch unterschiedliche Defekte hervorgerufen wurden. In einer Zelllinie konnte der Apoptosedefekt in der Signalkaskade der Apoptose unterhalb von p53, auf der Ebene der Mitochondrienaktivierung lokalisiert werden, in der zweiten Zelllinie wurde der MDR-1-Phänotyp nachgewiesen.

Ziel war es, diese beiden Mammakarzinom-Zelllinien mit den Apoptose-Förderern Bak und Bik stabil zu transfizieren und hierdurch deren Adriamycin-Resistenz zu antagonisieren. Weiterhin sollten die aufgrund der Überexpression von Bak bzw. Bik verursachten Veränderungen innerhalb des Apoptosesignalweges untersucht werden. Insbesondere sollte überprüft werden, ob es in Folge der Durchbrechung der Chemoresistenz zur Rekonstitution der Signalkaskade, d.h. Mitochondrienaktivierung und Caspaseaktivierung, kam.

Weiterhin sollte der Effekt von Bak im Rahmen der Resistenz gegen Hyperthermie-induzierte Apoptose untersucht werden. Dies sollte mittels der Überexpression des proapoptotischen Proteins Bak in einer thermoresistenten Magenkarzinom-Zelllinie erfolgen.