
Ausblick

Der Nachweis, daß die pro-apoptotischen Mitglieder der Bcl-2-Familie Bak und Bik/Nbk nicht nur Chemosensitivität, sondern auch Zytostatikaresistenz beeinflussen, eröffnet eine Vielzahl von Fragestellungen.

Wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt, stellt die Überexpression von Bak und Bik/Nbk bei Mammakarzinomzellen eine Möglichkeit dar, erworbene Anthrazyklinresistenz zu brechen. Das heißt, sie könnten als Kandidatengene zur Etablierung eines Modellsystems für eine lokale Gentherapie von Tumoren, einer Grundvoraussetzung für eine späteren Gentherapie, dienen. Im Anschluß an die *in vitro*-Experimente sollte versucht werden, die Kandidatengene mit Hilfe von viralen Vektoren *in vivo* in xenotransplantierten Tumoren in immundefizienten SCID-Mäusen zu exprimieren. In diesem System müßte dann auch die Toxizität für angrenzendes Normalgewebe geprüft werden.

Ziel ist es, eine Gentherapiestrategie für die Behandlung von Tumoren zu entwickeln, die auf konventionelle Therapie, d. h. Chemo- oder Strahlentherapie, kein Ansprechen zeigen. Weiterhin ist der genaue Zusammenhang zwischen den Signalwegen der Chemotherapeutika und der Bcl-2-Familie nicht geklärt. Mittels 2D-Gel-Elektrophorese könnten Proteine identifiziert werden, in denen sich die jeweiligen sensitiven und resistenten Zellen unterscheiden.

Weiterhin bleibt zu untersuchen, ob die einzelnen Mitglieder der Bcl-2-Familie die Apoptoseresistenz in Abhängigkeit von Zell- und Gewebetyp oder Zytostatikum spezifisch antagonisieren können, da Bak und Bik/Nbk in dem hier verwendeten System zwar die Epirubicin-, nicht aber die Etoposid- oder Taxol- induzierte Apoptose erhöht.

Welche Rolle der Unterschied zwischen den nur über die BH3-Domäne verfügenden Bcl-2-Homologen im Vergleich zu Bak oder auch Bax in diesem Kontext spielt, ist ebenfalls offen.

Für die klinische Bedeutung in Bezug auf die Ergebnisse der Revertierung der Thermo-resistenz in den Magenkarzinom-Zellen liegt der nächste Schritt in der Untersuchung der Kombination aus Bestrahlungs- bzw. Chemotherapie und Hyperthermie. So könnte in diesem System beispielsweise untersucht werden, ob bei der Kombination beider Therapien niedrigere Strahlungs-dosen für die Tumorbehandlung ausreichen und ob die Überexpression des Apoptoseförderers Bak zusätzliche Effekte verursacht.