

Einleitung	7
1. Vorläufer-T-Zell ALL – Biologie und Klinik.....	7
1.1 Akute Leukämien – Definition und Entstehung	7
1.2 Klassifikation akuter Leukämien – Der Subtyp der Vorläufer-T-Zell ALL.....	9
1.3 Akute lymphoblastische Leukämie: Therapie und Prognose.....	12
2. Apoptose und deren Regulationsmechanismen	13
2.1 Apoptose — Definition und Prozeß	13
2.2 Apoptose-regulierende Proteine: die Bcl-2-Protein-Familie.....	16
2.3 Das CD95-Rezeptor/Ligand-System.....	20
2.4 Molekulare Mechanismen der Chemotherapeutika Doxorubicin und Dexamethason	21
2.5 Zytokine als Regulationsfaktoren in der Apoptose und Hämatopoese der T-Zell- Entwicklung: Zentrale Rolle von Interleukin-7	25
3. Fragestellung.....	28
Material und Methoden	29
1. Patientenproben und klinische Daten.....	29
2. Zelllinien	30
3. Zellkultivierung	30
4. Durchflußzytometrie: Das Prinzip und Anwendung	30
5. Untersuchungen zur Apoptose	31
5.1 Färbung und Messung apoptotischer Zellen.....	32
5.2 Untersuchung der Zellzyklusverteilung	34
6. Untersuchungen der Antigenexpression an der Zelloberfläche	36
7. Nachweis der intrazytoplasmatischen Expression der Proteine Bcl-2 und Bax	37
8. Intrazelluläre Lokalisierung von Proteinen mittels konfokaler Laserscan-Mikroskopie 	38
8.1 Färbung der Zellen.....	38
8.2 Einbetten gefärbter Zellen zur Vorbereitung für die Mikroskopie	39
8.3 Messung und Auswertung mit Hilfe konfokaler Laserscan-Mikroskopie.....	40

9. Statistische Analysen	40
Ergebnisse	42
1. Sensitivität von primären Vorläufer-T-Zell ALL gegenüber Apoptose-Induktion <i>in vitro</i>	42
2 Charakterisierung primärer Vorläufer-T-Zell ALL hinsichtlich der Sensitivität gegenüber Zytokinen <i>in vitro</i>	46
2.1 <i>Expression der Zytokin-Rezeptoren IL-7-α, IL-4-α, IL-2-α und IL-2-γ in Vorläufer-T-Zell ALL</i>	49
2.2 <i>Wirkung der Zytokine IL-2, IL-4 und IL-7 auf die Zellzyklusverteilung in Vorläufer-T-Zell ALL</i>	50
2.3 <i>Bedeutung der Sensitivität zu IL-7 auf die <i>in vitro</i>-Chemosensitivität in Vorläufer-T-Zell ALL</i>	51
3. Rolle Apoptose-relevanter Proteinen für das <i>in vitro</i> Ansprechen in Vorläufer-T-Zell ALL	55
3.1 <i>Beteiligung von Bcl-2, Bax und CD95 in der Regulation der spontanen Apoptose</i>	56
3.2 <i>Beteiligung von Bcl-2, Bax und CD95 in der Regulation der Chemotherapeutika-induzierten Apoptose</i>	58
3.3 <i>Beteiligung von Bcl-2 und Bax in der Regulation der Apoptoseinhibition durch IL-7 in primären Vorläufer-T-Zell ALL</i>	59
3.4 <i>Intrazelluläre Lokalisation von Bcl-2 und Bax in Vorläufer-T-Zell ALL und deren Bedeutung für die Induzierbarkeit von Apoptose</i>	61
4. Korrelation des <i>in vitro</i> Ansprechens auf Apoptoseinduktion und Zytokine mit dem Immunphänotyp der Vorläufer-T-Zell ALL	65
5. Korrelation des <i>in vitro</i> Ansprechens auf Apoptoseinduktion und Zytokine mit dem Therapieansprechen <i>in vivo</i>	69
Diskussion	73
6. Sensitivität gegenüber Apoptose-Induktion in Vorläufer-T-Zell ALL: Kortikale Vorläufer-T-Zell ALL stellen den sensitivsten Subtyp gegenüber der Chemotherapeutika-induzierten Apoptose dar	73
7. Expression und Funktionalität Apoptose-relevanter Regulationsfaktoren in Vorläufer-T-Zell ALL	74
7.1 <i>Der CD95 Signalweg ist nicht bedeutsam für die spontane oder die Chemotherapeutika-induzierte Apoptose in Vorläufer-T-Zell ALL</i>	74
7.2 <i>Differenzielle Beteiligung von Bcl-2 und Bax in der spontanen und Chemotherapeutika-induzierten Apoptose in Vorläufer-T-Zell ALL</i>	75

7.3	<i>Intrazelluläre Lokalisationsänderungen Apoptose-relevanter Regulationsfaktoren während der in vitro Induktion von Apoptose in Vorläufer-T-Zell ALL</i>	76
8.	IL-7 als antiapoptotischer Überlebensfaktor in Vorläufer-T-Zell ALL	77
8.1	<i>Kortikale Vorläufer-T-Zell ALL stellen den sensitivsten Subtyp gegenüber der Apoptose-Inhibition durch IL-7 dar</i>	79
8.2	<i>Die durch IL-7 hervorgerufene Apoptose-Inhibition korreliert mit der IL-7-Rezeptor Expression und einer Expressionserhöhung von Bcl-2</i>	80
9.	Prognostische Bedeutung der <i>in vitro</i> Sensitivität gegenüber Chemotherapeutika und IL-7 für das klinische Ansprechen <i>in vivo</i>	83
9.1	<i>Die in vitro Sensitivität gegenüber Dexamethason korreliert mit dem frühen in vivo Ansprechen auf die Chemotherapie</i>	83
9.2	<i>Die in vitro Sensitivität gegenüber IL-7 stellt einen unabhängigen Parameter zur Erkennung von Vorläufer-T-Zell ALL Subtypen mit unterschiedlicher Sensitivität gegenüber Apoptose-Induktion dar</i>	84
	Zusammenfassung	86
	Summary	88
	Literatur	90