

2. Fragestellung

Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf die Untersuchung des gestörten Apoptoseverhaltens CD30-exprimierender Tumorzellen. Die Ursache einer solchen Apoptoseresistenz ist vermutlich multifaktoriell. Um nicht nur eine in Frage kommende Ursache zu beleuchten, soll aus drei verschiedenen Blickwinkeln untersucht werden, welche Faktoren zu einer Apoptoseresistenz maßgeblich beitragen.

Über 96 % der Fälle des CD30⁺ Hodgkin-Lymphoms zeigen Immunglobulingenumlagerungen und leiten sich somit von B-Zellen ab ^{96, 97}. Sie sind aber im Gegensatz zu normalen B-Zellen nicht in der Lage, Immunglobuline zu exprimieren. Unter physiologischen Konditionen werden solche B-Zellen durch Apoptose eliminiert. Die HRS-Zellen sterben aber nicht, sondern exprimieren selektiv sehr stark den CD30-Rezeptor, der in der Lage ist, Zelltod zu vermitteln. Im Gegensatz zu den HRS-Zellen hat in den Tumorzellen des ALCL die CD30-Signaltransduktion die Fähigkeit behalten, Apoptose zu induzieren. Wobei als Ursache für diese abweichende Zellantwort nach Rezeptorstimulation eine Mutation des CD30-Rezeptors ausgeschlossen werden kann ⁹⁸. So liegt die Vermutung nahe, dass die nachgeschaltete Signaltransduktion diese unterschiedliche Reaktion der Zellen verursacht. In Gewebeschnitten CD30⁺ Tumoren sollte deshalb mittels *in situ* Hybridisierung vergleichend die Expression der TNFR-Signaltransduktionskomponenten in Tumorzellen des HL, ALCL und umliegenden gesunden Zellen untersucht werden.

Bis heute ist ein Signalweg, auf dem CD30 direkt in der Lage ist, Apoptose zu vermitteln, nicht bekannt. Identifiziert wurde die gesteigerte Expression von TNF nach CD30-Ligation, welche eher auf einen co-stimulatorischen Effekt über TNFR1-Aktivierung hindeutet ⁹⁹. Als direkt mit CD30 wechselwirkende Proteine konnten bisher TRAF1, TRAF2, TRAF3 und TRAF5 identifiziert werden ^{100, 101}. Keines dieser Proteine weist jedoch pro-apoptotisches Potential auf. Die bekannten Auswirkungen der CD30-Rezeptorstimulation, wie die Induktion von NF- κ B und c-Jun, beruhen auf seiner Wechselwirkung mit TRAF2 und TRAF5 ^{101, 64, 100, 102}. Es wurde auch berichtet, dass eine Domäne des cytoplasmatischen Teils des Rezeptors oberhalb der TRAF-Bindungsdomänen unabhängig von der bekannten TRAF-Bindung NF- κ B induziert ¹⁰³. Daraus leitet sich die Vermutung ab, dass noch nicht bekannte Wechselwirkungen von Proteinen mit CD30 existieren. Mit der Methode des Zwei-Hybrid (2H)-Assays lassen sich ganze cDNA-Banken auf Wechselwirkung mit einem bestimmten Protein durchsuchen. Da die bisher charakterisierten Interaktionen mittels Durchsuchung von cDNA-

Banken viral transformierter Lymphozyten mit dem CD30-Köder erhalten wurden, schien eine Wiederholung dieser Versuche nicht sinnvoll. Vielmehr sollten nun diese Durchsuchungen von cDNA-Banken der Zellen durchgeführt werden, die eine konstitutive Expression des CD30-Rezeptors aufweisen. Hierbei wird von der Vermutung ausgegangen, dass diese Zellen wahrscheinlich vollständig die der CD30-Signalleitung zugehörigen Proteine exprimieren. Dazu sollten cDNA-Banken dieser Zelllinien, also kultivierter HL- und ALCL-Zellen erstellt werden. Eine Durchsuchung mittels 2 H-System dieser cDNA-Banken kann somit Aufschluss darüber geben, ob sich neue Interaktionspartner von CD30 und seiner Signaltransduktionskomponenten TRAF1 und TRAF5 identifizieren lassen.

Neben aberrant überexprimierten anti-apoptotischen Proteinen, die eine Apoptoseresistenz bedingen können, kommen auch dysfunktionale Mutationen pro-apoptotischer Proteine als Ursache gestörten Apoptoseverhaltens in Frage. Ein nicht funktionsfähig exprimiertes Protein des Apoptoseweges könnte die Exekution der Apoptose blockieren. Die in CD30⁺ Tumorzellen exprimierten Schlüsselproteine der TNFR- sowie mitochondrial-vermittelten Apoptose sollten deshalb einer Mutationsanalyse unterzogen werden.