

4. Zielsetzung

Lange Zeit wurde vermutet, daß Arsentrioxid seine therapeutischen Effekte nur in APL-Zellen entwickeln könne, da die Arsentrioxid-Wirkung an die Anwesenheit des Fusionsprotein PML-RAR α gekoppelt sei. Die Effekte des Arsentrioxids auf APL-Zellen wurden bereits im Kapitel *Einleitung* beschrieben. Sie umfassen neben dem Abbau des PML-RAR α -Fusionsproteins nach SUMO-1-Bindung und Ubiquitylierung auch Effekte, die nicht unbedingt an das Vorhandensein des Fusionsproteins gekoppelt sein müssen: Apoptose-Induktion und Differenzierung.

Die hier vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, die durch Arsentrioxid induzierten Effekte in einer Vielzahl maligner Zelllinien unterschiedlichen lympho-hämatopoetischen Differenzierungsgrades und unterschiedlicher Sensitivität gegenüber konventionellen Zytostatika zu beschreiben und den funktionellen Zusammenhang dieser Effekte zu erfassen. Die Wirkung des Arsentrioxids sollte auf insgesamt 22 unterschiedliche Zelllinien verschiedenen Gewebeursprungs getestet werden. Es war hierbei vor allem von Interesse, inwieweit durch Arsentrioxid-Konzentrationen, welche im Plasma von Arsentrioxid-behandelten Patienten durch gut verträgliche Dosierungen über einen der Arsentrioxid-Therapie bei Patienten mit APL entsprechenden Zeitraum erreicht wurden, (auch in hämatopoetischen „Nicht-APL-Zelllinien“) pharmakologische Effekte ausgelöst werden können. Anhand der Fähigkeit von Arsentrioxid, in den einzelnen Zelllinien Apoptose induzieren zu können, stand die Etablierung eines allgemeingültigen Klassifizierungsschemas für die Sensitivität von (hämatopoetischen) Zelllinien gegenüber unterschiedlichen Konzentrationen von Arsentrioxid im Vordergrund.

Da es für einige wenige Zelllinien bereits publizierte Daten über potentielle Zusammenhänge von Arsentrioxid-Sensitivität mit der Expression bestimmter Proteine (z. B. CD90, p53) in Zelllinien gab, sollte untersucht werden, ob in der Literatur beschriebene Marker ausreichend sind, um eine sinnvolle Klassifizierung der Arsentrioxid-Sensitivität von Zelllinien vornehmen zu können.

Die Untersuchung, in welchem Ausmaß Arsentrioxid in Zytostatika-resistenten Zelllinien Apoptose induziert und die Proliferationsrate inhibiert, sollte einen weiteren zentralen Punkt dieser Arbeit darstellen. Besonderer Wert sollte dabei auf die Arsentrioxid-Sensitivität Zytostatika-resistenter Derivate Zytostatika-sensitiver

Zelllinien gelegt werden, um einen Anhaltspunkt zu erhalten, ob Kreuzresistenzen zwischen konventionellen Zytostatika und Arsentrioxid auftreten können.

Die Proliferationsinhibition durch pharmakologisch (im Plasma von APL-Patienten) erzielbare Arsentrioxid-Konzentrationen sollte für repräsentative Zelllinien näher beschrieben werden. Dabei kam der Frage eine besondere Bedeutung zu, ob die Proliferationsinhibition mit einem Zellzyklusarrest und/oder der Regulation klinisch relevanter Proliferationsmarker (z. B. Ki67) einhergeht.

Für eine nähere Charakterisierung der bei der Apoptose-Induktion durch Arsentrioxid beteiligten Mechanismen standen mehrere zentrale Parameter zur Untersuchung: die Beteiligung von Caspasen, die Bedeutung der mitochondrialen Aktivität, die Auswirkung auf das mitochondriale Membranpotential, die Bildung von freien Sauerstoff- und NO-Radikalen, die Aktivierung von p53 sowie die Bedeutung der Fas (CD95)-, TNFRI- und TNFRII-Expression. Durch die Analyse dieser Parameter sollte untersucht werden, ob ein allgemeingültiger Mechanismus der Arsentrioxid-induzierten Apoptose definiert werden kann.

Die in dieser Arbeit gemessenen Parameter sollten auch im Hinblick auf eine eventuelle Verwertbarkeit als potentielle prognostische Marker für eine Arsentrioxid-Therapie etabliert werden. Daher sollte größtmöglicher Wert auf die Durchführbarkeit der Methoden im Rahmen der prätherapeutischen klinischen Diagnostik gelegt werden.