

Eva-Maria Melcher

## **Charakterisierung der Wirkung von Zytostatika auf die Apoptosesignalwege beim Pankreaskarzinom**

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktormutter: Prof. Dr. med. Martina Müller-Schilling

Chemotherapeutika nutzen die schnelle Teilungsfähigkeit der Tumorzellen und induzieren den programmierten Zelltod. Wir haben die Wirkung von Chemotherapeutika (5-Fluorouracil, Gemcitabin und Oxaliplatin), welche auf die Apoptosesignalwege von Tumorzellen des Pankreaskarzinoms wirken, (BXPC (p53mut) und Colo (p53wt)) charakterisiert. Bei den verwendeten Konzentrationen handelt es sich um die im Serum von Patienten unter Chemotherapeutika-Therapie gemessenen Werte.

Wir konnten zeigen, dass Chemotherapeutika in klinisch relevanten Konzentrationen zur Induktion von Apoptose in Pankreaskarzinomzellen führen. 5-Fluorouracil, Gemcitabin und Oxaliplatin zeigten sowohl eine dosisabhängige als auch zeitabhängige Apoptoseinduktion. Wir haben die zugrunde liegenden Mechanismen charakterisiert: 1) Aktivierung des extrinsischen Apoptosesignalweges über die Todesrezeptoren CD95, TNF-R1, TRAIL-R1 und -R2. 2) Aktivierung von Caspasen und 3) Induktion des intrinsischen Apoptosesignalweges durch Depolarisation der Mitochondrienmembran und Induktion des proapoptotischen Bax-Proteins.

Die von uns verwendeten Chemotherapeutika wirken sowohl über den extrinsischen, Todesrezeptor-vermittelten Signalweg als auch über den intrinsischen, Mitochondrien-vermittelten Apoptosesignalweg. Die Chemotherapeutika 5-Fluorouracil, Gemcitabin und Oxaliplatin führen zur Hochregulation des proapoptotischen Bcl-2 Familienmitgliedes Bax.

Die Integrität von Signalwegen, über die Apoptose ausgelöst wird, spielt eine entscheidende Rolle für Chemotherapie-Sensitivität bzw. -Resistenz einer Tumorzelle und ist damit essentiell für die Entwicklung selektiver Therapiestrategien.

Strategien, die die Wiederherstellung von Apoptose in Tumorzellen entweder durch Zunahme der proapoptotischen Signale, Unterdrückung antiapoptotischer Signale oder durch beides gleichzeitig ermöglichen, könnten sich als effizient für die Behandlung von Chemotherapie-refraktären Tumoren erweisen.