

Sibylle Charlotte Staemmler  
Dr. med.

## **Charakterisierung der Chemotherapeutika-induzierten Aktivierung von Apoptosesignalwegen im Pankreaskarzinom**

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktormutter: Prof. Dr. med. Martina Müller-Schilling

Jährlich erkranken ca. 13.000 Menschen in Deutschland neu an einem Pankreaskarzinom. Dieses Karzinom zeichnet sich durch einen überaus aggressiven Charakter und eine hohe Resistenz gegenüber chemotherapeutischer Behandlung aus, sodass die Mortalitätsrate bei über 90% der Inzidenzrate liegt und das Pankreaskarzinom die vierthäufigsten tumorbedingten Todesursache in Deutschland ist. Bisher ist bekannt, dass in über 50% der Fälle eine Mutation im Tumorsuppressor Gen p53 vorliegt, und durch fehlende Apoptose und den Kontrollverlust des Zellzyklus an der Entstehung des Pankreaskarzinoms beteiligt sein soll. Bisher ist jedoch nicht klar, welche Apoptosesignalwege p53 in der Pankreaszelle induziert und welchen Rolle die p53-Familienmitglieder p63 und p73 im programmierten Zelltod des Pankreaskarzinoms spielen. Darüberhinaus stellt sich die Frage, ob die vorherrschende Chemotherapeutikaresistenz der Zellen durch die Wiederherstellung des p53-Status bzw. durch die technisierte Expression der p53-Familienmitglieder überwunden werden kann.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Chemotherapeutika-induzierten Apoptosesignalwege im Pankreaskarzinom untersucht, um ein besseres Verständnis über die Resistenz der Pankreaskarzinomzellen gegenüber Chemotherapeutika zu erhalten. Des Weiteren wurde die Rolle der p53-Familie als Regulatoren der Apoptose im Pankreaskarzinom und ihre Eignung als neue therapeutische Targets untersucht.

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass es einen Zusammenhang zwischen Chemotherapeutika-induzierter Apoptose und einem intakten p53-Familien-Status gibt. Eine Behandlung mit Chemotherapeutika induziert die Akkumulation der p53-Familienmitglieder, p63 und p73, in BxPC Zellen und führt zur Apoptose. Die Chemoresistenz von BxPC Zellen kann durch die Wiederherstellung eines intakten p53-Status aufgehoben werden. Durch Aktivierung der p53-Familie kommt es zur Aktivierung pro-apoptotischer Proteine beider Apoptosesignalwege. Neben den Todesrezeptoren CD95 und TRAILR2 konnten auch die Bcl-2 Familienmitglieder Bax, PUMA und NOXA als wichtige Mediatoren in der Apoptose von Chemotherapeutika-behandelten BxPC- Zellen identifiziert werden.

Unsere Ergebnisse regen dazu an, die p53-Familienmitglieder p63 und p73 in den Fokus der konservativen Pankreaskarzinomtherapie zu rücken. Die Entdeckung des synergistischen Apoptoseeffektes in der kombinierten Behandlung von Pankreaskarzinomzellen mit Zytostatika und adenoviraler Expression der p53-Familie gibt Raum für einen neuen therapeutischen Ansatz.