

Cord Naujokat

Dr. med

## **Untersuchungen zur Apoptose-Induktion durch Proteasom-Inhibitoren in p53-defekten humanen Leukämiezelllinien und Leukämiezellen von Patienten mit rezidierten akuten Leukämien**

Geboren am 24.12.1964 in Lüneburg

Reifeprüfung am 19.06.1984 in Lüneburg

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1986 bis SS 1993

Physikum am 17.08.1988 an der Universität Kiel

Klinisches Studium in Kiel

Staatsexamen am 29.06.1993 and der Universität Kiel

Promotionsfach: Immunologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. B. Schraven

Die Arbeit zeigt, dass Proteasom-Inhibitoren Apoptose in p53-defekten Leukämiezelllinien und Leukämiezellen von Patienten mit rezidierten akuten myeloischen und lymphatischen Leukämien induzieren. Dieses weist darauf hin, dass die proteolytische Aktivität des 26S Proteasoms für die Viabilität und Proliferation dieser Zellen essentiell ist. Die Induktion einer hohen spezifischen Apoptose durch die Proteasom-Inhibitoren Lactacystin, MG-132 und NLVS und einer deutlich erniedrigten spezifischen Apoptose durch die Zytostatika Doxorubicin und Gemcitabin in allen untersuchten Leukämiezellen impliziert, dass Proteasom-Inhibitoren die in p53-defekten Leukämiezelllinien und in Leukämiezellen von Patienten mit rezidierten akuten Leukämien bestehenden Zytostatikaresistenzmechanismen umgehen können.

Die Induktion einer vergleichbar hohen spezifischen Apoptose in p53-defekten und wildtyp-p53 Leukämiezelllinien durch die Proteasom-Inhibitoren Lactacystin, MG-132 und NLVS weist auf eine p53-unabhängige Apoptose-Induktion durch Proteasom-Inhibitoren in Leukämiezellen hin.

Für die Exekution der durch Proteasom-Inhibitoren induzierten Apoptose in Leukämiezellen ist die proteolytische Aktivität von Caspasen erforderlich; akzessorische Caspase-unabhängige Mechanismen sind an der Apoptose-Exekution beteiligt, spielen jedoch nur eine untergeordnete Rolle.

Im Verlauf der Apoptose-Induktion durch Proteasom-Inhibitoren in Leukämiezellen findet eine p53-unabhängige Akkumulation und Stabilisation von p21<sup>WAF1/Cip1</sup> statt. Der Beginn der Akkumulation von p21<sup>WAF1/Cip1</sup> geht einem Zellzyklusarrest in der G2/M-Phase und der

Manifestation von Apoptose unmittelbar voraus und scheint daher eine pro-apoptische Funktion auszuüben.

In Konzentrationen, die eine hohe spezifische Apoptose in Leukämiezellen induzieren, zeigt der Proteasom-Inhibitor Lactacystin eine im Vergleich zu den Zytostatika Doxorubicin und Gemcitabin geringe, der Proteasom-Inhibitor MG-132 jedoch eine hohe hämatopoietische Toxizität *in vitro*.

Insgesamt trägt die vorliegende Arbeit zu einer Beurteilung des antileukämischen Potentials von Proteasom-Inhibitoren und zu einer Charakterisierung der Mechanismen der Apoptose-Induktion durch Proteasom-Inhibitoren in Leukämiezellen bei. Die in dieser Arbeit erstmals demonstrierte hohe Apoptose-induzierende Kapazität von Proteasom-Inhibitoren in p53-defekten Leukämiezelllinien und Leukämiezellen von Patienten mit rezidierten akuten Leukämien und die geringe *in vitro*-hämatopoietische Toxizität des Proteasom-Inhibitors Lactacystin stellen eine Verwendung von Proteasom-Inhibitoren wie z. B. Lactacystin bei der Therapie akuter Leukämien in Aussicht.