

Carsten Posovszky
Dr. med.

Bedeutung der CD95-vermittelten Apoptose für die Pathogenese und Chemotherapie der akuten Vorläufer B-Zell Leukämie.

Geboren am 16.01.1971 in Heilbronn
Reifeprüfung am 27.06.1991 in Stuttgart
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1993 bis SS 2000
Physikum am 30.03.1995 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg, Brescia (Italien) und Winterthur (Schweiz)
Staatsexamen am 30.05.2000 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Doktorvater: Prof. Dr. med. K.-M. Debatin

Da das CD95 (APO-1/Fas) System zur Aufrechterhaltung der Homöostase von Lymphozyten und Zytostatika-induzierten Apoptose beiträgt, wurde seine Funktion bei der Pathogenese und Chemotherapie der akuten Vorläufer B-Zell Leukämie untersucht.

Der CD95-Signalweg ist in Vorläufer B-ALL Zelllinien generell intakt, Apoptose jedoch nur eingeschränkt auslösbar. Hierfür kann eine verminderte CD95 Expression auf der Zelloberfläche unreifzelliger B-ALL Zelllinien verantwortlich gemacht werden. Die mRNA-Analyse apoptoserelevanter Moleküle liefert darüber hinaus keinen Anhalt für eine gestörte Transkription des Signaltransduktionskomplexes, relevanter Caspasen oder Bcl-2 Familienmitgliedern. Vielmehr zeigten funktionelle und morphologische Untersuchungen, dass das CD95-Signal in die Leukämiezellen weitergeleitet wird, ohne jedoch Apoptose zu induzieren.

Zytostatika führen in B-ALL Zelllinien konzentrationsabhängig (außer Methotrexat) zu Apoptose. Insbesondere CD95-resistente Zelllinien sind sehr empfänglich gegenüber Zytostatika-induziertem Zelltod. Der chemotherapeutische Zelltod benötigt die „de novo“ Proteinbiosynthese und ist mit der Expression des Tumorsuppressors p53 sowie des CD95 Rezeptors assoziiert. Im weiteren Verlauf kommt es zum Kollaps des mitochondrialen Transmembranpotentials und zur Bildung von Sauerstoffradikalen. Der Verlust von protektiven Proteinen wie Bcl-2 und Bcl-x_L und die Aktivierung von Caspasen mit Spaltung von "Todessubstrates" leiten schließlich den Zelluntergang mit DNA-Fragmentierung ein.

In einem neuen Ansatz konnte gezeigt werden, dass chemotherapeutische Substanzen wie Doxorubicin, Cytosin-Arabinosid, Methotrexat und 6-Mercaptopurin, CD95-resistente Vorläufer B-ALL Zelllinien gegenüber CD95- und T-Zell-vermitteltem Zelltod sensitivieren. Durch transiente Transfektion mit einem FADD-dominant negativen Expressionskonstrukt kann die Sensitivierung gegenüber CD95 spezifisch aufgehoben werden. Für die akute Leukämie vom Vorläufer-B-Zelltyp bedeutet dies, dass bereits Niedrigdosis-therapie zu einer Sensitivierung gegenüber physiologischen Todesboten wie z.B. CD95 Ligand führt. Der dadurch erzielte superadditive Effekt ergibt sich aus dem Zusammenspiel verschiedener zellulärer Veränderungen:

Zytostatikaeffekt:

1. Zunahme der CD95 Oberflächenexpression
2. Abnahme protektiver Faktoren wie Bcl-2 und Bcl-x_L
3. Mitochondriale Dysfunktion

CD95 Signalwirkung:

1. Aktivierung von Caspasen mit anschließender Substratspaltung
2. Induktion des pro-apoptischen Proteins Bcl-x_S

Die hier aufgeführten Mechanismen erklären möglicherweise die Effizienz der niedrig-dosierten Zytostatikatherapie, insbesondere während der Erhaltungstherapie. Gleichzeitig weisen sie auf eine aktive Rolle des Immunsystems bei der Elimination maligner Leukämiezellen während der Chemotherapie *in vivo* hin.