

Systemabsturz beim programmierten Zelltod – wie Krebszellen der Apoptose entgehen

Das «hereditäre nicht-Polypose Kolonkarzinom» (HNPCC) ist eine häufige Ursache von vererbtem Kolonkarzinom. Es entsteht, wenn das DNA-Reparatursystem der «DNA mismatch repair» ausfällt, das Basenfehlpaarungen der DNA behebt. Dies führt zu einer ungehemmt hohen Spontanmutationsrate, besonders an kurzen repetitiven DNA-Sequenzen, sogenannten Mikrosatelliten. BAX ist ein Protein, das zusammen mit seinem Homolog Bcl-2 und anderen Proteinen den Prozess des programmierten Zelltods (Apoptose) reguliert. Das BAX-Gen hat eine Mikrosatelliten-ähnliche Sequenz mit 8 konsekutiven Guanin-Basen in einem Exon. Man hat beobachtet, dass gewisse, nicht-steroidale Entzündungshemmer (z.B. Sulindac), die Entwicklung von kolorektalen Neoplasien vermindern. Die Autoren untersuchten in einem repräsentativen Zellkulturmodell die Induktion von Apoptose durch Sulindac und Fluorouracil, dem klassischen Zytostatikum zur Behandlung

von Kolonkarzinomen. BAX ist in den frühen Passagen der verwendeten Zelllinie nicht mutiert, aber aufgrund der hohen spontanen Mutationsrate wird BAX mit der Zeit häufig inaktiviert. Wenn Bax nicht mehr exprimiert wurde, waren die Zellen resistent gegen Sulindac-induzierten Zelltod, während die Apoptose nach Fluorouracil unbeeinflusst blieb. Wenn p53 inaktiviert wurde, waren die Zellen resistent gegen Fluorouracil, aber nicht gegen Sulindac. Offensichtlich bewirkt Sulindac die Apoptose unabhängig von p53. Man darf aufgrund dieser Beobachtung vermuten, dass gerade bei Patienten mit HNPCC eine prophylaktische Behandlung mit Sulindac nicht genügt, weil bei derartigen Tumoren BAX besonders häufig mutiert sein wird.

Science 2000;290:989-92.

Stefan Aebi, Bern