

Genanalysen zunehmend wichtiger für Diagnose, Prognose und Therapie maligner Erkrankungen.

Diagnose

Kanzerogenese: Stoffe, die maligne Tumoren verursachen (Tobak!), erzeugen u.a. charakteristische Mutationen im p53 Gen (1).

Fingerprinting: Vergleichende p53-Gen-Untersuchungen erlauben eine genetische Differenzierung von Zweitumor oder Metastase, wenn dies histologisch nicht möglich ist (2).

Früherkennung: p53-Mutationen treten u.a. bei der Weiterentwicklung von Tumorvorstufen zu malignen Tumoren auf.

Prognose

Mikrometastasendetektion: Hochsensitive molekulargenetische Techniken erlauben die Detektion einzelner Tumorzellen im Blut, Knochenmark oder Lymphknoten mit Hilfe des Nachweises von charakteristischen, im Primärtumor nachgewiesenen p53 Mutationen.

Therapie

Apoptose: DNA Schädigung führt über eine p53-Gen-Aktivierung zur Induktion des programmierten Zelltods (Apoptose). Experimentell basiert die Wirksamkeit vieler gebräuchlicher Chemotherapeutika auf einer p53-medierten Induktion des programmierten Zelltods in Tumorzellen.

Ergebnisse: Bei Untersuchungen, die wir in unserem chirurgischen Forschungslabor durchgeführt haben, konnten wir bei Lungenkarzinompatienten einen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Ansprechen auf präoperative Chemotherapie und dem Vorliegen eines normalen p53 Gens im Tumor nachweisen. Das Vorliegen eines normalen p53 Genotyps war eindeutig mit einer erfolgreichen präoperativen Tumorverkleinerung, einer radikalen Operation und einem signifikant längerem Gesamtüberleben korreliert (3).

Schlussfolgerungen: Basierend auf unseren Labordaten wäre es durch eine prätherapeutische p53-Gen-Analyse in Zukunft möglich, Vorhersagen über das Ansprechen eines Lungentumors auf Chemotherapie/Radiotherapie zu treffen. Abgestimmt auf die biologischen Eigenheiten eines malignen Tumors wäre dadurch eine individuelle Behandlung jedes Patienten möglich, mit direkten Konsequenzen in bezug auf die Wahl des wirksamsten Chemotherapeutikums, des besten Zeitpunktes für die Operation und nicht zuletzt auf das gezielte Vermeiden einer unwirksamen Therapie und den damit verbundenen Nebenwirkungen.

Literatur

(1) Kandioler D, Födinger M, Müller MR, Mannhalter Ch, Eckersberger F, Wolner E: Carcinogenic specificity of p53 tumor suppressor gene mutations in lung cancer; J Thorac Cardiovasc Surg 1994;107:1095-98.

(2) Kandioler D, Dekan G, End A, Pasching E, Buchmayer H, Gnant M, Langmann F, Mannhalter Ch, Eckersberger F, Wolner E: Molecular genetic differentiation between primary lung cancers and metastases of other tumors. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;111:827-32.

(3) Kandioler-Eckersberger D, Walter J, Dekan G, Kappel S, Pirker R, Pötter R, End A, Roth E, Mannhalter Ch, Wolner E, Eckersberger F: Predictive p53 gene analysis in neoadjuvant therapy of advanced NSCLC. Thorac Cardiovasc Surgeon 1998; 46, Suppl 1.

Liposome-mediated Transfer of Bax Induces an Acceleration of Apoptosis in Lung Tumor Cells

Angela Maria Gröger, T. Wild, K. Macfelda, E. Wolner and M.R. Müller (Department of Cardio-Thoracic Surgery, University Vienna, Medical School)

Background: Lung cancer remains one of the most common cancers for which therapies are currently inadequate and prognosis is often poor. Many genes have been identified that act on apoptosis. Bax, a homologue of Bcl-2, has been shown to accelerate apoptosis once cell death has been triggered. In this current study, various cell lines and murine models have been utilised to test the efficacy of the overexpression of Bax and the resulting extent of apoptosis.

Methods: Lung cancer cell lines and fresh tumor cells from lung were grown as cell cultures. Bax was cloned into a plasmid vector and later associated with liposome. After the application of the Liposome-Plasmid complex exogenous Bax expression was assessed by densitometry of Western and Northern blots. Apoptosis was measured using the TUNEL assay and later confirmed by a DNA fragmentation test. After the determination of apoptosis, Balb C mice with subcutaneous tumors were transfected with an optimal ratio of Liposome-Plasmid complex. The mice were examined for the growth abnormalities and later sacrificed. The tumors as well as different organs were assessed for Bax expression and apoptosis.

Results: Western and Northern blots indicate the expression of exogenous Bax in transfected cell cultures. After the triggering of apoptosis, overexpression of Bax was shown to increase the rate of apoptosis when compared to control cell cultures. Analysis of reporter gene revealed transfection efficiencies that varied amongst different cell cultures and organs of the mouse.

Conclusions: This study demonstrates the feasibility of expressing recombinant genes (Bax) in an *in vivo* liposome-mediated gene transfer approach. Furthermore, Bax overexpression has shown to contribute in the increase of cell death thus revealing the attractiveness for further research using Bax and refined protocols. Liposome-mediated gene transfer exhibited no toxic side effects *in vivo*, in mice with only liposome administration, thereby further enhancing the positivity of liposomes.

IMPRESSUM: Verleger: Blackwell Wissenschafts-Verlag GesmbH. – Herausgeber: Blackwell Wissenschafts-Verlag GesmbH., gemeinsam mit der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgie und deren assoziierten Fachgesellschaften. – Eigentümer: Blackwell Science Ltd., Osney Mead, Oxford, GB. – Senior Editors: F. Piza, M. D., Wien, F. Helmer, M. D., Wien. – Editor-in-Chief: B. Niederle, M. D., Wien. – Co-Editors: P. Steindorfer, M. D., Graz, L. Ch. Müller, M. D., Innsbruck. – Alle: Zehetnergasse 6, A-1140 Wien. – Hersteller: Photosatz durch den Verlag, Druck: Druckerei Kahls, Dombacher Straße 101, A-1170 Wien. – Alleinige Anzeigenannahme durch den Verlag: Markus Schulz. – Alle: Zehetnergasse 6, A-1140 Wien, Tel. +43/1/894 06 90, Fax: +43/1/894 06 90 24, E-mail: black@via.at, Internet-home page: <http://www.blackwis.com/vaca.htm>; Kurfürstendamm 57, D-10707 Berlin, +49/30/32 79 06-0, Fax: +49/30/32 79 06-10. – Abonnementgebühr: Ganzjährig S 2.690,-, Einzelheft S 472,-, alles inklusive Mehrwertsteuer, plus Versandkosten und Manipulation. Für Mitglieder der miterausgebenden Gesellschaften und für Studierende der Medizin (bei Bezug direkt vom Verlag) ermäßigt sich der Bezugspreis auf jährlich S 1.345,- (zuzüglich Versandkosten und Manipulation).

Die Bezugsdauer verlängert sich um jeweils ein Jahr, wenn nicht spätestens 6 Wochen vor Ablauf des Kalenderjahres gekündigt wird. Diese Zeitschrift ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung der Zeitschrift oder von Teilen daraus ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der Bestimmungen der einschlägigen gesetzlichen Regelungen zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen der Gesetze.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zur Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall an Hand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.