

Inhalt

1. Einleitung	1
1.1 Die Rolle des B-Zellrezeptors für die negative Selektion autoreaktiver B-Zellen	1
1.2 CD40 als Antagonist des BZR.....	2
1.3 Das WEHI 231 Modell	2
1.4 BZR und CD40 als Antagonisten auf Transkriptionsebene	2
1.5 Die Myc Familie	3
1.6 Der programmierte Zelltod	5
1.7 Die Caspase Kaskade.....	6
1.8 Die Mitochondrien als Apoptosemediatoren.....	8
1.9 Radikalische Sauerstoffverbindungen im apoptotischen Zusammenhang	10
1.10 Die Bcl-2 Familie	11
1.11 Ziel der Arbeit.....	13
2. Material	14
3. Methoden	21
3.1 Zelluläre Methoden.....	21
3.2 RNA Techniken.....	29
3.3 DNA-Techniken	33
3.4 Proteinbiochemische Methoden.....	41
4. Ergebnisse	46
4.1 Das CD40 Signal schützt WEHI 231 Zellen vor BZR-induzierter Apoptose	46
4.2 CD 40 induziert die Expression von A1 mRNA in B-Lymphozyten.....	48
4.3 CD40 abhängige A1 Expression wird durch Stimulation des Antigenrezeptors nicht beeinflusst	50
4.4 Überexpression von A1 in WEHI 231 Zellen.....	52
4.5 A1 hat keinen Einfluss auf den über IgM vermittelten Proliferationsnachteil in WEHI 231 Zellen.....	57
4.6 A1 hat keine Wirkung auf die NFκB-Aktivität in WEHI 231 Zellen	61
4.7 A1 begünstigt das Überleben von anti-IgM stimulierten WEHI 231 Zellen.....	63
4.8 Überexpression von cMyc in FmA1 transduzierten WEHI 231 Zellen verhindert nicht den BZR-induzierten Wachstumsstopp	65
4.9 A1 verhindert den BZR-induzierten Abbau der Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP).....	68
4.10 A1 kann die BZR-induzierte Spaltung ektopischer Caspase 7 unterdrücken.....	69
4.11 Überexpression von A1 verhindert das gesteigerte Auftreten radikalischer Sauerstoffverbindungen nach IgM-Stimulation in WEHI 231 Zellen.....	71

5. Diskussion	75
5.1 CD40 reguliert die Expression von A1	75
5.2 Die CD40 abhängige A1-Expression: Hinweise auf eine direkte Beteiligung von NFκB/Rel.....	76
5.3 A1 hat keinen Einfluss auf die Proliferationsfähigkeit BZR-stimulierter WEHI 231 Zellen.	78
5.4 Ektopischer Ausgleich des cMyc mRNA-Verlustes infolge eines BZR-Signals ist nicht dazu geeignet, die Proliferationsfähigkeit von WEHI 231 Zellen aufrecht zu erhalten.....	79
5.5 A1 Überexpression schützt WEHI 231 Zellen vor PARP- und Caspase 7-Spaltung nach IgM-Stimulation.....	80
5.6 CD40 Signale und A1-Überexpression hemmen das Auftreten radikalischer Sauerstoffverbindungen nach Vernetzung des BZR in WEHI 231 Zellen.....	83
5.7 A1 im Gesamtzusammenhang des CD40-Signals und der BZR-vermittelten Apoptose bei WEHI 231 Zellen	84
6. Zusammenfassung	87
7. Summary	88
8. Literaturverzeichnis	89
9. Anhang	101
9.1 Abkürzungsverzeichnis.....	101
9.2 Lebenslauf.....	102
9.3 Publikationsliste:.....	103