

# Innovative Behandlungsstrategien bei der B-Zell chronisch lymphozytischen Leukämie

Medhat Shehata und Team

## Ausgangssituation

Die B-Zell chronisch lymphatische Leukämie (B-CLL) ist durch die graduelle Vermehrung von reifen, CD5 positiven B-Zellen charakterisiert, denen ein Defekt im programmierten Zelltod (Apoptose) zugrunde liegt. Neueste Studien zeigen, dass das „lymphoide Mikroenvironment“ eine signifikante Rolle bei der Apoptoresistenz der B-CLL spielt. Trotz der langen Überlebenszeit der B-CLL-Zellen in vivo, sterben diese in vitro spontan ab, wodurch funktionelle präklinische Studien bezüglich ihrer Relevanz erschwert sind.

## Ziele

- 1- Etablierung eines Kultursystems, das die in vivo Situation bei der B-CLL imitiert und somit präklinische Tierversuche weitgehend überflüssig macht.
- 2- Molekularbiologische Entschlüsselung der Apoptoresistenz von B-CLL Zellen mit Fokus auf den PI3-Kinase Signaltransduktionsweg.
- 3- Erstellung des Proteomprofils von B-CLL Zellen bzw. von stromalen Fibroblasten zwecks Identifikation von essentiellen Überlebenssignalen.

## Ergebnisse

- 1- Ein Ko-Kultursystem (B-CLL Zellen plus Fibroblasten: Abbildung 1), das B-CLL Zellen vor der Apoptose durch Stimulation des PI3-Kinase Signaltransduktionsweges schützt und somit ideal für die Entschlüsselung der B-CLL Pathogenese ist und eine alternative für prä-klinische Tierversuche bietet. (Abbildung 2)
- 2- „Genomic“ und „proteomic profiling“ sowie funktionelle Tests führten bereits zur Identifikation von potentiellen Behandlungszielen in der B-CLL. (Abbildung 3)

## Ausblick

- Evaluierung von therapeutisch relevanten PI3-Kinase Inhibitoren
- Kooperationen mit Partnern aus Wissenschaft und Industrie um neue Wirkstoffe für die Behandlung von B-CLL (Modellsystem) und andere Tumorentitäten auszutesten.
- „Proteomic profiling“ um die zentralen löslichen Mediatoren (z.B. Zytokine), die für das Überleben von B-CLL Zellen notwendig sind, zu identifizieren.

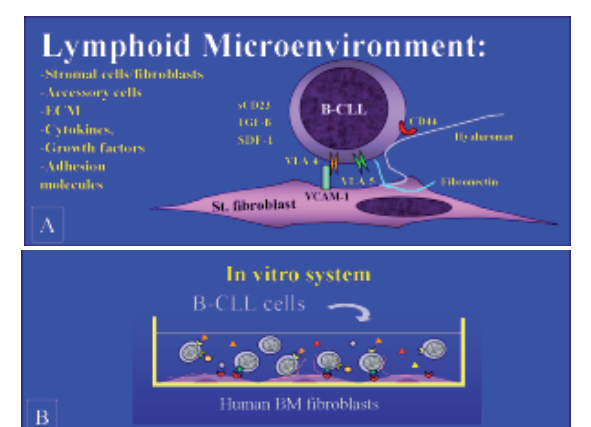


Abbildung 1: Das lymphoide „Microenvironment“ in vivo (A) und das in vitro Ko-Kultur Modell (B).

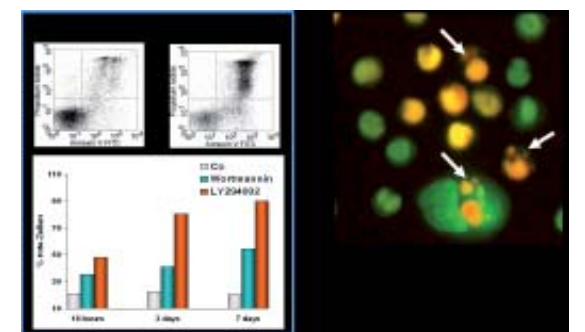


Abbildung 2: Apoptoseinduktion von B-CLL Zellen durch PI3-Kinase Inhibitoren (A) und Phagozytose der abgestorbenen Zellen durch Makrophagen (Pfeil) (B).

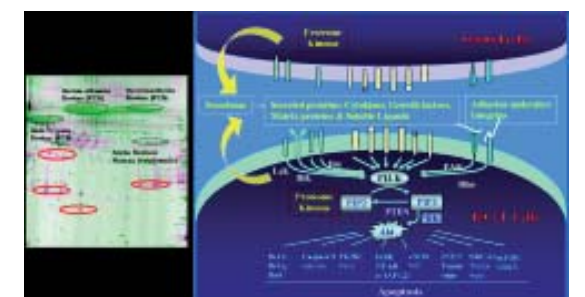


Abbildung 3: Unter Verwendung modernster Proteomix-Profiling Techniken (2D-Gel Electrophorese gekoppelt mit Massenspektrometrie), sollen neue Zielproteine für Medikamentenentwicklung identifiziert werden.