

Simon Raffel
Dr. med.

The Role of the B Cell Antigen Receptor in c-MYC-transformed B Lymphoma Cells

Promotionsfach: Humangenetik
Doktorvater: Prof. Dr. med. C. R. Bartram

Das Überleben von reifen B Lymphozyten ist abhängig von der Expression eines zur Signaltransduktion befähigten B Zell Antigen Rezeptors (BCR). Diese Voraussetzung könnte ebenfalls gelten für reife B-Zell-Lymphome, da die Mehrzahl der Non-Hodgkin Lymphom-Subtypen, einschließlich des Burkitt-Lymphoms (BL), einen BCR exprimieren.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Rolle des BCR für B Lymphomzellen untersucht, unter Verwendung eines BL-Tumormausmodells, basierend auf B-Zell-spezifischer Überexpression eines humanen c-MYC-Transgens (λ -MYC). Mit Hilfe von konditionalem Gene Targeting mittels TAT-Cre-Transduktion oder eines Tamoxifen-induzierbaren Cre-Transgens (RosaCreER^{T2}) in Kombination mit einer loxP-flankierten variablen Region des Immunoglobulin-Gens (B1-8f) wurden BCR⁻ Tumorzellen sowohl *in vitro* als auch *in vivo* generiert und deren Verhalten studiert.

Ich präsentiere direkte Belege, dass die BCR-Expression eine essenzielle Rolle für das Überleben von c-MYC-transformierten Lymphomzellen spielt. BCR⁻ Tumorzellen, durch TAT-Cre-Transduktion generiert, proliferierten – unter Beibehaltung der c-MYC-Überexpression – im selben Ausmaß wie ihre BCR⁺ Pendanten, verschwanden aber über einen Zeitraum von vier bis fünf Tagen durch Apoptose aus der Zellkultur. Transplantiert in genetisch identische, immun-kompetente Mäuse, erfolgte die Besiedelung von lymphatischen Organen durch BCR⁺ und BCR⁻ Tumorzellen in einheitlicher Weise, jedoch wurden BCR⁻ Tumorzellen im Verlauf von zwei Wochen dramatisch gegenselektiert. In Übereinstimmung mit diesen Beobachtungen zeigte auch die Analyse von Mäusen, bei denen die BCR-Ablation durch ein Tamoxifen-induzierbares Cre-Transgen *in vivo* erfolgte, eine Gegenselektion von BCR⁻ Tumorzellen.

Interessanterweise konnten aufgereinigte BCR⁻ Tumorzellen in Zellkultur überleben und proliferieren. Diese Beobachtung legt ein Szenario nahe, in dem BCR⁻ Tumorzellen im unmittelbaren Beisein von BCR⁺ Lymphomzellen einen Wettbewerbsnachteil erleiden.

Angesichts der kritischen Rolle des BCR für das Überleben von c-MYC-transformierten Lymphomzellen, könnten der Antigenrezeptor selbst oder Komponenten der BCR-vermittelten Signalkaskade als zukünftige therapeutische Angriffspunkte in der Behandlung von reifen B-Zell-Lymphomen dienen.