



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Präklinische Untersuchungen zur antileukämischen Wirksamkeit
des Triterpenoids CDDO-Im bei der chronischen myeloischen
Leukämie**

Autor: Jade Mayer
Institut / Klinik: III. Medizinische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. P. La Rosée

Die Aufklärung der Molekularpathogenese der chronischen myeloischen Leukämie erlaubte die Einführung der molekularen Therapie durch Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI). Trotz Erreichen einer hohen Rate kompletter Remissionen durch Einsatz dieser Substanzen, tritt auch gegenüber dieser neu entwickelten Pharmakotherapie Resistenz auf. Alternative Wirkstoffe sind daher in präklinischer Entwicklung, um weitere molekulare Therapieansätze identifizieren zu können.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkungsweise eines neuen antileukämischen Wirkstoffes, dem Triterpenoid CDDO-Im, präklinisch untersucht. Humane BCR-ABL-positive, myeloische und lymphatische Zelllinien (K562, BV173, MO7e, MO7p210), murine Zelllinien mit induzierter BCR-ABL-Expression (Ba/F3, Ba/F3p210) und klinisch relevante TKI-resistente, murine Zelllinien (Ba/F3p210^{T315I}, hoch resistent, Ba/F3p210^{M351T}, niedrig resistent) wurden *in vitro* mit dem neuen Wirkstoff behandelt. Im Anschluss wurden primäre hämatopoetische Progenitorzellen *in vitro* CDDO-Im ausgesetzt, um den Einfluss der Substanz auf das klonogene Potential leukämischer und gesunder Progenitorzellen zu prüfen.

Zunächst wurde die Linienzugehörigkeit der verwendeten Zelllinien durch konventionelle zytogenetische Analyse bestätigt, anschließend das zytotoxische Potential von CDDO-Im *in vitro* charakterisiert.

Die Ergebnisse des MTS-Proliferationsassays sowie des durchflusszytometrischen Apoptoseassays zeigten einen signifikanten, Zelllinien-spezifischen, antiproliferativen und antileukämischen Effekt von CDDO-Im. Ferner wurde die Auswirkung von CDDO-Im auf den Zellzyklus untersucht. Es zeigte sich ein deutlicher G1-Arrest. Des Weiteren wurde durch Westernblotanalyse die Wirkung von CDDO-Im auf die BCR-ABL-Kinase sowie den BCR-ABL-abhängigen MAPK-Signalweg charakterisiert.

Durch colony forming assays in semisolidem Medium mit primären Patientenzellen konnte wie auch in den Experimenten mit Zelllinien keine BCR-ABL-abhängige, selektive Aktivität von CDDO-Im gesehen werden. Daher muss trotz der signifikanten antiproliferativen und Apoptose-induzierenden Aktivität von CDDO-Im geschlossen werden, dass diese Substanz kein Kandidat für die weitere präklinische Entwicklung bei chronischer myeloischer Leukämie ist.