

Marina Lukas
Dr. med.

Systematic identification of rational drug combinations in chronic lymphocytic leukemia.

Fach/Einrichtung: NCT (Nationales Centrum für Tumorerkrankungen)
Doktorvater: Prof. Dr. med. Thorsten Zenz

Medikamentenkombinationen, die essentielle Signalwege effektiv hemmen, stellen Pfeiler der Krebstherapie dar. Zur Verbesserung der derzeitigen Ansätze zur Kombinationsbehandlung der CLL wurde die Wirkung von Arzneimittelkombinationen mithilfe einer *ex vivo* Screening Plattform an 52 primären, genetisch charakterisierten CLL-Proben untersucht. Mit der Plattform wurden 32 Medikamente in 5 Konzentrationen gegen 12 Kombinationspartner getestet, was in 1920 verschiedenen Kombinationen resultierte. Bekannte Auswirkungen von Genmutationen auf die Medikamentensensitivität wie die Resistenz von *TP53*-mutierten Proben gegenüber Fludarabine und Nutlin-3 und die Resistenz der M-CLL gegenüber der Hemmung des B-Zell-Rezeptor Signalwegs wurden in diesem Screen widerspiegelt. Des Weiteren zeigten U-CLL Proben eine erhöhte Sensitivität gegenüber CHK-Inhibitoren. Die Kombinationsdaten liefern einen Überblick über synergistische und additive Kombinationseffekte in primären CLL-Zellen. Es wurden starke synergistische Wirkungen für Kombinationen von B-Zell-Rezeptor Inhibitoren mit Bcl-2 Inhibitoren und Afatinib gefunden und in 10×10 Konzentrationen validiert. Darüber hinaus führte die Kombination von Fludarabine, Nutlin-3 und Selumetinib mit verschiedenen B-Zell-Rezeptor Inhibitoren zu synergistischen Kooperationseffekten. Im Gegensatz dazu zeigten Kombinationen von B-Zell-Rezeptor Inhibitoren untereinander (z. B. BTK, PI3K und SYK) begrenzte zusätzliche Viabilitätseffekte.

Darüber hinaus konnte eine Abhängigkeit des Ansprechens auf Kombinationen von B-Zell-Rezeptor Inhibitoren und Medikamenten die unterhalb des Rezeptors gelegene Signalwege inhibieren sowie CHK-Inhibitoren vom *IGHV*-Mutationsstatus gezeigt werden. Das Fehlen einer *TP53*-Mutation (*TP-53* Wildtyp) konnte als positive Prädiktor für das Ansprechen auf Kombinationen aus B-Zell-Rezeptor Inhibitoren und Fludarabine / Nutlin-3 identifiziert werden. Ein detaillierter Vergleich der Effekte von Kombinationen mit PI3K- und BTK-Inhibitoren zeigte eine allgemeine Ähnlichkeit basierend auf dem Mechanismus der Inhibition des B-Zell-Rezeptor Signalweges. Gleichzeitig gab es aber auch Hinweise auf Signalweg spezifische Unterschiede, vor allem in CLL Proben mit mutierten *IGHV*. Diese Ergebnisse unterstützen die Existenz unterschiedlicher wichtiger Signalwege in M- und U-CLL. Diese

Arbeit bietet eine Vorlage für die Entwicklung sinnvoller Arzneimittelkombinationen in der CLL und zeigt, dass Kombinationseffekte von Medikamenten systematisch in primären Krebszellen untersucht werden können. Diese Daten haben wichtige Auswirkung auf die Triage von Medikamentenkombinationsstudien in der Klinik.