



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

**Bcl-2-Inhibition alleine und in Kombination mit dem NF- κ B-Inhibitor
Dimethylfumarat als therapeutischer Ansatz bei kutanen T-Zell-
Lymphomen**

Autor: Tabea Constanze Fröhlich
Institut / Klinik: Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie
Doktorvater: Prof. Dr. J. P. Nicolay

Kutane T-Zell-Lymphome (CTCL) sind eine seltene lymphoproliferative Erkrankung der Haut. In der Behandlung der CTCL sind die therapeutischen Möglichkeiten nach wie vor begrenzt. Zudem erschweren häufig auftretende Resistenzen eine wirkungsvolle Behandlung und machen eine häufige Therapieumstellung notwendig. Daher besteht ein hoher Bedarf an neuen, zielgerichteten Strategien notwendig. In der vorliegenden Arbeit wurde die Inhibition des anti-apoptotisch wirkenden und in CTCL überexprimierten Moleküls Bcl-2 in CTCL untersucht.

Aufgrund der bisherigen Datenlage, die bereits eine erhöhte Effektivität von Bcl-2-Inhibitoren in einer Kombinationstherapie darstellt, untersuchte diese Studie darüber hinaus das synergistische Potenzial der Bcl-2-Inhibition in Kombination mit dem NF- κ B Inhibitor Dimethylfumarat (DMF). DMF konnte bereits zuvor als wirksames Therapeutikum zur Apoptoseauslösung in CTCL herausgestellt werden.

Dafür wurden die Bcl-2-Inhibitoren ABT-263 und ABT-199 und der NF- κ B-Inhibitor DMF in charakteristischen CTCL-Zelllinien, sowie in primären CD4⁺ Zellen von CTCL Patienten untersucht. Es zeigte sich, dass die verwendeten Bcl-2-Inhibitoren spezifisch Zelltod in primären CD4⁺-Zellen von CTCL Patienten, sowie in den Zelllinien SeAx und MyLa, jedoch nicht in den T-Zellen von gesunden Probanden und in der Bcl-2 defizienten Zelllinie HH auslösen können. Die Kombinationsbehandlung von ABT-199 und DMF konnte *in vitro* unabhängig Zelltod auslösen. Als Mechanismus für die Zelltodauslösung konnte die Apoptoseauslösung durch die Hemmung zweier unabhängiger Signalwege herausgestellt werden.

Um diese Ergebnisse *in vivo* zu bestätigen, wurde ein SeAx Xenograft Mausmodell etabliert. Der kombinierte Einsatz von ABT-199 und DMF konnte effektiv das Tumorwachstum bremsen und das Gesamtüberleben steigern. Dabei wurde ein synergistischer Effekt der Kombinationsbehandlung gegenüber der Einzelgabe von ABT-199 bzw. DMF beobachtet. Es konnte gezeigt werden, dass die Therapie mit den beiden Wirkstoffen die Zellproliferation in den CTCL Tumoren signifikant bremst. Sowohl in Bezug auf die Wirkstärke als auch auf die Verträglichkeit zeigte sich die Kombinationstherapie als überlegen gegenüber der Behandlung mit ABT-199 allein.

Zusammenfassend zeigen die Daten der vorliegenden Studie das vielversprechende therapeutische Potenzial der Inhibition von Bcl-2 in Kombination mit dem NF- κ B-Inhibitor DMF und führen zu der Empfehlung der weiteren Untersuchung dieses Therapiekonzepts in einer klinischen Studie.