

Nicola-Alice Tänzer

Dr. med.

Der überlebensfördernde Effekt von humanem Serum auf maligne B-Zellen der Chronischen Lymphatischen Leukämie

Fach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Thomas Luft

Es wurde festgestellt, dass maligne B-Zellen von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie Überlebenssignale von humanem Serum und Plasma erhalten. In vitro ist dadurch nicht nur ihr spontaner regulierter Zelltod sondern auch die zelltodinduzierende Wirkung von Medikamenten und Strahlung vermindert. Letzteres betrifft sehr viele verschiedene Substanzen, deren Wirkung zum Teil vollständig aufgehoben ist. Der Wirkmechanismus des humanen Serums/Plasmas und welcher Inhaltsstoff dafür verantwortlich ist, wurde bereits untersucht, die Ergebnisse widersprechen sich jedoch. Auch konnten nicht alle Autoren eine protektive Wirkung für humanes Serum feststellen.

Die eigenen Ergebnisse ergeben, dass humanes Serum CLL-Zellen vor dem spontanen Zelltod in vitro schützt. Vergleichend werden Zellkulturen mit FCS betrachtet. Das Ausmaß nach 72h ist individuell sowohl in FCS als auch in humanem Serum sehr breit gestreut und korreliert in beiden Seren. Es besteht eine individuelle Resilienz der CLL-Zellen, welche in beiden Seren zum Tragen kommt.

Die zelltodinduzierende Wirkung von A771726 wird durch humanes Serum in der Zellkultur aufgehoben. Befindet sich humanes Serum in der Zellkultur, bewirken die NF- κ B-Inhibitoren A771726, EF24 und Bay 11-7082 zudem eine geringere Viabilitätsabnahme von MEC-1. Die Sensitivität von CLL-Primärzellen für eine Zelltodinduktion durch Idelalisib und Ibrutinib wird ebenfalls durch humanes Serum stark herabgesetzt. In der Kombination mit A771726 bewirken sie ebenfalls keine Viabilitätsabnahme in HS-haltigen Zellkulturen. HS verleiht dementsprechend nicht über Antigene, die den BCR aktivieren, CLL-Zellen eine erhöhte Resilienz.

Die große Bandbreite an Wirkstoffen, die von humanem Serum antagonisiert wird, kann um NF- κ B-Inhibitoren und die für die CLL-Therapie wichtigen Kinase-Inhibitoren erweitert werden. Was humanes Serum in CLL-Zellen bewirkt, bleibt unbekannt. Es kann jedoch festgehalten werden, dass seine Wirkung nicht auf eine volle Funktionstüchtigkeit von NF- κ B angewiesen ist, ebensowenig wie auf die von STAT3/6, der PI3K δ und der BTK.

Es bleibt auch offen, welcher Inhaltsstoff für die protektive Wirkung verantwortlich ist. IgG, IgM und IgE können ausgeschlossen werden. Richtungsweisend ist, dass der Aktivitätsträger fraktioniert werden kann und sich in der Fraktion über 100kDa befindet. Jedoch muss die Masse des gesuchten Stoffes mit weiteren Methoden verifiziert werden, da sie den Ergebnissen vorheriger Autoren widerspricht und das gesuchte Agens an größere Moleküle gekoppelt sein könnte. Eine weitere mögliche Eigenschaft ist eine pH-Labilität.

Angesichts der Tatsache, dass sämtliche Medikamente in Kontakt mit menschlichem Blut kommen, ist das Wissen um seine Wirkung auf Zielzellen oder die Medikamente selbst essenziell. Die Resilienzstärkung von CLL-Zellen könnte gezielt unterbunden werden und so ein neues

Therapieverfahren entwickelt oder bestehende Regimen effizienter gestaltet werden. Es gilt herauszufinden ob auch andere maligne Veränderungen von humanem Serum profitieren. Wenn bei anderen Erkrankungen ein verstärktes Zellüberleben erwünscht ist, könnte die Wirksamkeit von humanem Serum getestet und genutzt werden. In Bezug auf die Einflussnahme auf den regulierten Zelltod hat humanes Serum ein enormes Potenzial, das es zu verstehen und zu nutzen gilt.