

Peter-Martin Bruch  
Dr. med.

## **Die systematische Integration von genetischen Faktoren, Signalen des Mikromilieus und Medikamentenvulnerabilitäten in lympho-proliferativen primären Patientenzellen**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Sascha Dietrich

Das Mikromilieu beeinträchtigt gemeinsam mit den genetischen Veränderungen der Tumorzellen die Wirkung von Antitumormedikamenten. Systematische Untersuchungen zum Einfluss genetischer Faktoren auf die Effekte von Mikromilieustimulanzen fehlen jedoch bisher. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Effekte von 17 löslichen Stimulanzen des Mikromilieus auf die Viabilität von Chronischen Lymphatischen Leukämie-Zellen und die Wirkung von 12 Antitumormedikamenten untersucht. Basierend auf dem Ansprechen der Leukämie-Zellen auf Mikromilieustimulanzen konnten vier Gruppen von Patienten beschrieben werden. Diese vier Gruppen zeigten unterschiedliche genetische Profile und klinische Verläufe. Mithilfe dieser Gruppen konnte der klinische Verlauf unabhängig von genetischen Risikofaktoren vorhergesagt werden. Das Ansprechen mehrerer Mikromilieustimulanzen war signifikant mit genetischen Faktoren verknüpft. Insbesondere die rekurrente genetische Alteration Trisomie 12 führte zu einem verstärkten Ansprechen auf Mikromilieustimulanzen.

Die Stimulation von Leukämie-Zellen mit Mikromilieustimulanzen führte zu einer reduzierten Effektivität von Antitumormedikamenten. Insbesondere Interleukin-4 und Toll-Like-Rezeptor-Agonisten zeigten in-vitro starke Interaktionen mit Medikamenten. Hierbei konnte auf Basis der systematischen Analyse zwischen additiven und spezifischen Interaktionen unterschieden werden. Die Wirkung des klinisch breit eingesetzten B-Zell-Rezeptor-Inhibitors Ibrutinib wurde durch die Stimulation mit Interleukin-4 aufgehoben.

Die Aktivität der Mikromilieu-Signalwege wurde mittels Immunhistochemie in Lymphknoten mit Infiltration durch Chronische Lymphatische Leukämie-Zellen untersucht. Verglichen mit Lymphknoten ohne neoplastische Infiltrate zeigten sich hierbei erhöhte Aktivitäten der Signalwege von Interleukin-4 und der Toll-Like-Rezeptoren. Eine gesteigerte Aktivität des Interleukin-4-Signalwegs war hierbei signifikant mit einer schnelleren Progression der Chronischen Lymphatischen Leukämie assoziiert.

Insgesamt konnte ein starker Einfluss der Mikromilieustimulanzen auf die Viabilität und die Medikamentensensitivität sowie eine Korrelation der Mikromilieuaktivität mit dem klinischen Verlauf der Chronischen Lymphatischen Leukämie nachgewiesen werden.