

## -Zusammenfassung-

Esther Hahn  
Dr. med.

### **Ansätze zur Überwindung der Purinanaloga-resistenz bei der Chronischen Lymphatischen Leukämie**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin/Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)  
Doktorvater: Prof. Dr. Dr. med. Thomas Luft

Die biologische Heterogenität der CLL stellt Chemoimmunotherapiestandards vor Herausforderungen: Während ein Teil der Patienten auf Substanzen gut anspricht, liegt bei anderen Patienten eine Resistenz oder ein geringeres Ansprechen gegenüber jener Substanz vor. Auch bei den neueren Signalweginhibitoren gibt es Untergruppen von Patienten, die mehr bzw. weniger auf diese Therapien ansprechen. Die Identifikation und Klassifikation dieser Untergruppen ist eine Herausforderung für die Wissenschaft. Dass hierfür immer mehr zeitliche und finanzielle Ressourcen aufgewendet werden, hilft dabei, die Erkrankungen besser zu verstehen und gezielter einzugreifen.

In dieser Dissertation wurde der Inhibitor Leflunomid untersucht, der gezielt in CLL-Zellen, die im lymphatischen Gewebe von ihrer Umgebung Überlebenssignale erhalten und somit resistent gegenüber Fludarabin sind, durch die Inhibition dieser Signalwege Apoptose induzieren kann. Da dieser Mechanismus p53-unabhängig ist, könnte Leflunomid somit für die Hochrisikogruppe der CLL, die sich durch p53-Mutation oder -Verlust sowie Resistenz gegenüber der Chemoimmunotherapie auszeichnet, einen neuen *off-label* Therapiekandidaten in Form eines bereits in anderer Indikation zugelassenen Medikaments darstellen.

Im Rahmen dieser Dissertation wurde erstmals als individueller Heilversuch zwei Patienten, die der Hochrisikogruppe der CLL-Erkrankten angehörten, eine alternative *off-label*-Therapieoption mit Leflunomid angeboten und wissenschaftlich begleitet durchgeführt. Ein Patient sprach darauf mit einer Partiellen Remission mit Lymphozytose an und hatte ein statistisch langes Überleben mit dieser *off-label*-Therapie. Der andere Patient sprach nicht auf den individuellen Heilversuch an. Ursächlich für diese Unterschiede könnte der komplexe Mutationsstatus des zweiten Patienten gewesen sein, weshalb sich eine klinische Studie zur Wirksamkeit von Leflunomid bei der CLL anschließen könnte.

Bei der Suche nach Ursachen für das unterschiedliche Ansprechen der CLL-Zellen *in vitro* und *in vivo* fand eine Optimierung der Zellkulturbedingungen statt:

Für CLL-*in vitro*-Versuche ist die Zellkultur mit FCS nicht geeignet. Das Verhalten der CLL-Zellen in diesem Xeno-Modell unterscheidet sich maßgeblich von dem Verhalten der CLL-Zellen in einem humanisierten Modell. Die Grenzen der Standardkultur mit FCS werden in dieser Dissertation dargelegt, ebenso ein adaptiertes *in vitro*-Modell, das wirklichkeitsnähere Bedingungen widerspiegelt. Somit wurde ebenfalls wissenschaftlich erstmalig der Einfluss von humanem Serum in der Zellkultur mit CLL-Zellen getestet und beschrieben.

Bei den Ansätzen, die die durch das humane Serum vermittelte Resistenz überwinden, wurden insbesondere die Hemmung der anti-apoptotischen Proteine der BCL-2-Familie und der PI3-Kinase-Signalweg in den Blick genommen. Bei der Hemmung der Proteine der BCL-2-Familie fand sich insbesondere mit ABT737 ein vielversprechender Ansatz, der auch im humanen Serum wirksam war. Jedoch kann ABT737 bei CLL-Zellen im *in vitro*-Modell der Proliferationszentren im lymphatischen Gewebe (CD40L/IL4) nicht Apoptose induzieren, weshalb diese Resistenz auch klinisch in den Blick genommen werden sollte. Bei den verschiedenen Ansatzpunkten entlang des PI3-Kinase-Signalwegs blieb der beschriebene

Unterschied in der Wirkung der NF- $\kappa$ B-Inhibitoren in den Ansätzen in FCS und HS bestehen, jedoch fand sich in dieser Dissertation kein Ansatz für eine mechanistische Erklärung. Forschungsfelder im Bereich der CLL und der zielgerichteten Therapie, die sich aus dieser Dissertation ergeben sind:

- a) Die bessere Erforschung der individuellen protektiven Signalkaskaden in Tumorzellen, deren klinische Marker zur einfachen Detektion und Zuordnung sowie die gezielte Inhibition der protektiven Signalwege für eine bessere gezielte Therapie sind unausweichlich.
- b) Die veränderte Wirkung der Signalwegs-Inhibitoren bei Zugabe von humanem Serum im Gegensatz zu den Standardkulturbedingungen mit FCS in der Zellkultur konnte in dieser Dissertation beschrieben, jedoch nicht ursächlich erklärt werden. Zum besseren Verständnis der biologischen Milieus und deren Wirkung sowohl auf maligne als auch auf gesunde Zellen und der damit einhergehenden möglicherweise veränderten Wirkung von Medikamenten oder spezifischen Inhibitoren sollte ebenfalls Gegenstand zukünftiger Forschung sein.