

Paula Hoffmeister-Wittmann

Dr. med.

## **Targeting antiapoptotic proteins Bcl-x<sub>L</sub> and Mcl-1 in cholangiocarcinoma**

Fach/Einrichtung: *Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)*

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Bruno C. Köhler

Das Cholangiozelluläre Karzinom (CCC) ist eine hochmaligne Erkrankung des Gallengangs-Systems mit steigenden Inzidenz- und Mortalitätsraten in den vergangenen Jahren. Da sich Symptome erst im späten Krankheitsverlauf manifestieren, werden die meisten CCCs erst in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung diagnostiziert, wodurch eine potenziell kurative Tumor-Resektion für diese Patienten keine Option mehr darstellt. Die Tumore sprechen zudem nur bedingt auf konventionelle palliative Chemotherapie an und gezielte Antikörper Therapien sind bislang nur für wenige Patienten verfügbar. Es ist also von großem Interesse, neue effektive Behandlungs-Optionen zu entwickeln, um das Überleben der Patienten zu verlängern.

Die Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) Protein-Familie ist bekannt für ihre wichtige Rolle in der Regulation von apoptotischem Zelltod. Zelltodvermeidung ist ein zentrales Element der Tumor-Entstehung, welches auch zu Therapie-Resistenz-Mechanismen beiträgt. In vielen Krebszellen sind anti-apoptotische Bcl-2 Proteine wie Bcl-2, Bcl-x<sub>L</sub> and Mcl-1 somit häufig überexprimiert und können mithilfe von BH3-Mimetika gezielt angegriffen werden. Diese neue Medikamenten-Gruppe hemmt die Fähigkeit der anti-apoptotischen Proteine, die Mitochondrien-Aktivierung zu verhindern und löst somit die apoptotische Signal-Kaskade aus. Da die Rolle von Bcl-2 Proteinen in der Therapie-Resistenz von CCCs gegenüber verschiedenen Therapeutika bislang noch nicht abschließend geklärt werden konnte, war es das Ziel dieser Arbeit, herauszufinden, ob die gezielte Inhibition anti-apoptotischer Proteine mit spezifischen

BH3-Mimetika einen neuen therapeutischen Ansatz für CCC-Patienten darstellen könnte.

In einem ersten Schritt wurde die Expression von Bcl-x<sub>L</sub> und Mcl-1 in Cholangiokarzinomen im Vergleich zu normalen menschlichen Cholangiozyten bestimmt. Dabei zeigte sich ein signifikanter Anstieg sowohl von Bcl-x<sub>L</sub> als auch von Mcl-1 in den untersuchten Cholangiokarzinom-Proben. Eine anschließende Analyse der RNA- und Proteingehalte der anti-apoptischen Proteine in humanen Cholangiokarzinom-Zelllinien zeigte eine Hochregulierung von Bcl-x<sub>L</sub> im Vergleich zu nicht-transformierten humanen Cholangiozyten.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Bcl-x<sub>L</sub> als prädiktiver Marker und mögliches Ziel-Antigen im Kontext der Cholangiokarzinom-Therapie dienen kann. Therapie mit einem spezifischen Bcl-x<sub>L</sub> Inhibitor zusammen mit einem spezifischen Mcl-1 Inhibitor oder in Kombination mit herkömmlicher Chemotherapie könnte ein interessanter Therapie-Ansatz für weitere Studien sein. Gezielte Inhibition von Bcl-x<sub>L</sub> und Mcl-1 sensibilisiert CCC-Zellen gegenüber gängigen Chemotherapeutika wie Gemcitabin, Cisplatin und 5-Fluorouracil. Darüber hinaus führte die gleichzeitige Hemmung zweier anti-apoptischer Proteine zu einem synergistischen Anstieg des Zelltods, wobei der Schwerpunkt auf der gleichzeitigen Hemmung von Mcl-1 und Bcl-x<sub>L</sub> lag. Die Korrelation der Bcl-2-Proteinexpression mit den Überlebensdaten der Patienten in drei großen CCC-Kohorten zeigte, dass nur Bcl-x<sub>L</sub> eine prognostische Bedeutung hat.

Die vorgestellten Ergebnisse deuten stark darauf hin, dass Bcl-x<sub>L</sub> ein prädiktiver Marker und ein potenzielles Ziel im Zusammenhang mit der Therapie von Cholangiokarzinomen ist. Die Behandlung mit einem spezifischen Bcl-x<sub>L</sub>-Inhibitor in Kombination mit einem spezifischen Mcl-1-Inhibitor, sowie in Kombination mit einer klassischen Chemotherapie, könnte ein interessanter Ansatz für weitere translationale und klinische Studien sein.