

Die Tätigkeit des „Karl Landsteiner Instituts für Zytokine und Tumor-Mikroenvironment“ konzentrierte sich im abgelaufenen Jahr einerseits auf klinische Studien über die chronisch lymphatische Leukämie (CLL), andererseits auf hämatologische Grundlagenuntersuchungen zu dieser Erkrankung.

Im Rahmen einer großen internationalen Studie soll herausgefunden werden, ob die zusätzliche Verwendung eines Antikörpers gegen das auf CLL-Zellen exprimierte Antigen CD23 (Lumiliximab) noch bessere Therapieergebnisse bringt als die zur Zeit als optimal angesehene Behandlung mit FCR (Fludara, Cyclophosphamid, Rituximab). Im Krankenhaus Rudolfinerhaus wurden im vergangenen Jahr unter Leitung unseres KLI die bisher meisten Patienten in Österreich mit dieser Medikamenten-Kombination behandelt. Die Erfolge waren ausgezeichnet, alle vier bis jetzt behandelten Patienten kamen in eine komplette Remission. Es muss allerdings abgewartet werden, wie lange dieser Erfolg anhält, weshalb sich die Patienten laufenden weiteren Kontrollen unterziehen müssen. – Die zusammen mit Zentren in Deutschland durchgeführte „CLL-8“ Studie wurde soeben abgeschlossen, ein erstes noch inoffizielles Ergebnis weist darauf hin, dass die Überlebenszeit von CLL-Patienten mit den in dieser Studie verwendeten Medikamenten signifikant verlängert wird.

Die Laboruntersuchungen beschäftigten sich mit Abweichungen der Signalübermittlung in den leukämischen CLL-Zellen, wobei die Deregulation des für die Zellentwicklung unerlässlichen Notch-Proteins und der PI3 Kinase Weg im Vordergrund standen. Es konnte gezeigt werden, dass das Milieu (Microenvironment), in welchem die Zellen proliferieren, eine essentielle Rolle für die Signaltransduktion spielt und dass es *in vitro* über chemische Beeinflussung der umgebenden Zellen zu einer Wirkungsverstärkung cytostatischer Medikamente kommt. In Zusammenarbeit mit anderen Instituten (CLL Forschungsverbund Deutschland, Dana Faber Inst. Boston) ließen sich auch neue Einblicke in subtile genetische Aberrationen in CLL-Zellen und deren Folge für die Prognose der Erkrankung gewinnen.

Wie aus der beiliegenden Publikationsliste hervorgeht, wurden die Ergebnisse einerseits auf verschiedenen Kongressen vorgestellt und andererseits in angesehenen Journalen publiziert bzw. zur Publikation eingereicht.

### **Originalarbeiten 2007:**

Kainz B, **Shehata M**, Bilban M, Kienle D, Heintel D, Kromer-Holzinger E, Le T, Krober A, Heller G, Schwarzinger I, Demirtas D, Chott A, Dohner H, Zochbauer-Muller S, Fonatsch C, Zielinski C, Stilgenbauer S, Gaiger A, Wagner O, Jager U.

Overexpression of the paternally expressed gene 10 (PEG10) from the imprinted locus on chromosome 7q21 in high-risk B-cell chronic lymphocytic leukemia.

**Int J Cancer. 2007 Nov 1;121(9):1984-93.**

R. Hubmann, M. Döchler, M. Hilgarth, S. Schnabl, D. Mitteregger, D. Demirtas, A.Hölbl, K. Vanura, T. Le, T. Look, J.D. **Schwarzmeier**, U. Jäger, M. **Shehata**  
Deregulation of NOTCH2 signaling links protein kinase C to the expression of CD23 in B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) cells

**Blood**, submitted

M. **Shehata** et al.

PI3-kinase-microenvironment-B-CLL

submitted

K. Vanura et al

Autoimmune or Chronic Infectious Disease in B-CLL at Diagnosis: Association with Unmutated VH Gene status and Unfavorable Cytogenetics,.  
submitted

### **Eingeladene Vorträge:**

Cross talk between Tumor cells and Tumor microenvironment

M. **Shehata**, Ch. Gerner, J.D. **Schwarzmeier**, U. Jaeger, Ch. Zielinski  
**Gesellschaft der Ärzte 2007.**

M. Shehata (invited speaker)

B-CLL interaction with the microenvironment

Innovation to the workshop “New Concepts for therapy of chronic lymphocytic leukemia”  
**Salzburg 2007.**

M. Shehata (invited speaker)

LYMPHOID MICROENVIRONMENT SUPPORTS SURVIVAL OF B-CLL CELLS:  
ROLE OF TGF-BETA AND PI3-K/Akt PATHWAY

**Medhat Shehata**, Susanne Schnabl, Dita Demirtas, Martin Hilgarth, Rainer Hubmann,  
Alexander Gaiger, Josef D. Schwarzmeier, Christoph Zielinski, Ulrich Jäger

AACR 2007, Florence, March 6-10, 2007, **congress proceedings.**

M.Shehata: invited speaker

Novel molecular risk factors and targets in chronic lymphocytic leukaemia.

3<sup>rd</sup> Joint Meeting on Experimental and Clinical Cancer Research Translational Research,  
October 11-12, 2007. Vienna

Ulrich Jäger, Alexander Gaiger, Rainer Hubmann, Katrina Vanura, **Medhat Shehata**  
**Congress proceedings**

### **Preise:**

DEREGULATION OF NOTCH2 SIGNALING IN B-CLL CELLS

S.Schnabl, Martin Hilgarth, Dita Demirtas, Josef D. **Schwarzmeier**, Ulrich Jaeger, Rainer  
Hubmann, Medhat **Shehata**.

OEGHO-Pris-2007:

WMW, Wiener Med. Wochenschrift 157, Suppl 121, 2007 (pp. 3) Poster und Vorträge:

Deregulation of NOTCH2 signaling in B-CLL. Rainer Hubmann, Martin Hilgarth,  
Susanne Schnabl, Dita Demirtas, Josef **Schwarzmeier**, Ulrich Jäger, and Medhat  
**Shehata**.

**Leukemia & Lymphoma, September 2007; 48 (suppl 1): 98.**

NOTCH2 MIGHT BE INVOLVED IN THE PKC-DEPENDENT  
SURVIVAL OF B-CLL CELLS.

Rainer Hubmann, Martin Hilgarth, Susanne Schnabl, Dita Demirtas, Josef D.  
**Schwarzmeier**, Ulrich Jaeger, Medhat **Shehata**, EHA congress 2007

**Haematologica 2007; 92 (s1).**

IN VITRO MODEL FOR LYMPHOID MICROENVIRONMENT AND INHIBITION OF APOPTOSIS IN B-CLL CELLS: INVOLVEMENT OF PI3-K/AKT PATHWAY AND PTEN

**M.Shehata**, S.Schnabl, D.Demirtas, **J.D.Schwarzmeier**, M.Hilgarth, M.Duechler, A.Gaiger, R.Hubmann, U.Jaeger, EHA congress 2007

**Haematologica 2007; 92 (s1).**

Shehata M: oral presentation

LYMPHOID MICROENVIRONMENT INHIBITS APOPTOSIS IN B-CLL CELLS THROUGH THE ACTIVATION OF PI3-K/Akt PATHWAY

Dita Demirtas, Susanne Schnabl, Martin Hilgarth, Rainer Hubmann, Josef D.

**Schwarzmeier**, Ulrich Jaeger and Medhat **Shehata**

OEGHO-2007: poster presentation: WMW,

**Wiener Med. Wochenschrift 157, Suppl 121, 2007 (pp. 13)**

Role of lymphoid microenvironment in inhibition of apoptosis in B-CLL. Medhat

**Shehata**, Susanne Schnabl, Dita Demirtas, Josef **Schwarzmeier**, Martin Hilgarth, Alexander Gaiger, Rainer Hubmann, and Ulrich Jäger.

**Onkologie 2007, 30 (suppl 3): 45.**

Gene expression Signature of B-cell chronic lymphocytic leukemia with Trisomy 12. Edit Propaczy, Martin Bilban, Elisabeth Kroemer, Georg Heinze, Michaela Gruber, Katrina Vanura, Daniel Heintel, Martin Hilgarth, Bernadette Hilgarth, Trang Le, Rainer Hubmann, Susanne Schnabl, Andreas Chott, Ilse Schwarzinger, Alexander Hauswirth, Cathrin Scrabs, Stephan Stilgenbauer, Oswald Wagner, Christa Fonatsch, Ulrich Jäger, **Medhat Shehata**, and Alexander Gaiger.

2007 ASH annual meeting abstracts,

**Blood, 2007, Part 1, 110 (11): 619a.**

Regulation and Function of NOTCH2 in B-CLL cells. Rainer Hubmann, Martin Hilgarth, Susanne Schnabl, Dita Demirtas, Josef **Schwarzmeier**, Ulrich Jäger, and Medhat **Shehata**.

2007 ASH annual meeting abstracts,

**Blood, 2007, Part 1, 110 (11): 345a.**

Autoimmune or Chronic Infectious Disease in B-CLL at Diagnosis: Association with Unmutated VH Gene status and Unfavorable Cytogenetics. Katrina Vanura, Trang Le, Harald Esterbauer, Florentin Spaeth, Edith Propaczy, Medhat **Shehata**, Karin Eigenberger, Alexander Hauswirth, Cathrin Scrabs, Elisabeth Kroemer, Ilse Schwarzinger, Berthold Streubel, Christa Fonatsch, Stephan Stilgenbauer, Alexander Gaiger, and Ulrich Jäger.

2007 ASH annual meeting abstracts,

**Blood 2007, Part 1, 110(11): 910a.**