

## Institut für Zytokine und Tumor-Mikroenvironment

Leiter: Univ. Prof. Dr. Josef SCHWARZMEIER (re.) und  
Dr.med. Medhat SHEHATA (li.)

1090 Wien, AKH, Univ. Klinik f. Innere Medizin

josef.schwarzmeier@meduniwien.ac.at

medhat.shehata@meduniwien.ac.at



Die Tätigkeit des KLI für Zytokine und Tumormikroenvironment im Jahr 2008 gliederte sich in zwei Bereiche:

### a) Klinische Studien:

In Fortsetzung der Phase 2 Studie (Lucid-Studie) über die Wirkung neuer Antikörper (anti - CD23) bei der chronisch

lymphatischen Leukämie wurden im Rudolfinerhaus weitere Patienten eingeschleust. Die Behandlungen wurden sowohl ambulant als auch stationär durchgeführt. Die Therapie wurde gut toleriert und es kam zu keinen ernsteren Nebenwirkungen.

Soweit bisher feststellbar, wurden nach vier von sechs geplanten Therapiezyklen jeweils komplette hämatologische Remissionen erzielt.

Weitere Aussagen sind naturgemäß noch nicht möglich, da erst in zwei Jahren eine statistische Auswertung der Ergebnisse von weltweit mehr als 900 Patienten durch Biogen-Idex (USA) zu erwarten ist.



### b) *in vitro* Studien:

Das Untersuchungsprogramm dient der Identifizierung neuer Angriffspunkte von antineoplastischen Substanzen an leukämischen (CLL) Lymphozyten. Es sollen insbesondere die Interaktion zwischen Tumorzellen und Zellen ihrer unmittelbaren Umgebung (Microenvironment) erforscht werden. Dies ist ein komplexer Prozess, der Botenstoffe wie Zytokine, Wachstumsfaktoren, Adhäsionsmoleküle, Matrixproteine u.a. betrifft. An einem im Labor etablierten *in vitro* Modell, welches *in vivo* Verhältnisse nachahmt, wird der Einfluss bekannter Medikamente und neuer Substanzen auf diese Interaktionen untersucht.

Besondere Aktivität wurde dem sogenannten PI3-Kinase Stoffwechselweg in den CLL-zellen gewidmet., welcher anti-apoptotische Vorgänge steuert und den Tumorsuppressor PTEN aktiviert. Die bisherigen Ergebnisse sprechen dafür, dass der PI3-Kinase Weg im Wachstum der CLL-zellen eine große Rolle spielt und *in vitro* erfolgreich blockiert werden kann (siehe Publikationsliste).

Ein weiteres Forschungsgebiet betraf die Rolle von NOTCH2, einem zentralen Mediator der Zelldifferenzierung bei der chronisch lymphatischen Leukämie. Es konnte gezeigt werden, dass dieses Genprodukt in CLL-zellen überexprimiert ist und unter anderem zu einer vermehrten Bildung von CD23 an der Zelloberfläche führt. Die in diesem Zusammenhang erschienenen Publikationen sind in der Literaturliste angeführt.

### Originalarbeiten 2008:

1. Sagmeister S, Eisenbauer M, Pirker C, Mohr T, Holzmann K, Zwickl H, Bichler C, Kandioler D, Wrba F, Mikulits W, Gerner C, **Shehata M**, Majdic O, Streubel B, Berger W, Micksche M, Zatloukal K, Schulte-Hermann R, Grasl-Kraupp B.  
New cellular tools reveal complex epithelial-mesenchymal interactions in hepatocarcinogenesis.

Br J Cancer. 2008 Jul 8;99(1):151-9

2. Katrina Vanura, Trang Le, Harald Esterbauer, Florentin Späth, Edit Porpaczy, Karin Eigenberger, Alexander Hauswirth, Cathrin Skrabs, Elisabeth Krömer, Ilse Schwarzinger, Berthold Streubel, Christoph Steininger, Christa Fonatsch, Stephan Stilgenbauer, Medhat Shehata, Oswald Wagner, Alexander Gaiger, Ulrich Jäger.  
Autoimmune conditions and chronic infections in CLL patients at diagnosis are associated with unmutated IgVH genes.  
Haematologica, 2008 Dec;93(12):1912-6. Epub 2008 Oct 6.
3. Wöhrer S, Rabitsch W, **Shehata M**, Kondo R, Esterbauer H, Streubel B, Sillaber C, Raderer M, Jaeger U, Zielinski C, Valent P.  
Mesenchymal stem cells in patients with chronic myelogenous leukemia are not related to the leukemic clon.

Anticancer Res. 2007(6B):3837-41

### **Eingereichte Publikationen 2008**

1. Inhibition of PI3-K/Akt and recovery of PTEN counteract the anti-apoptotic effect of the microenvironment in chronic lymphocytic leukemia  
**Medhat Shehata**, Susanne Schnabl, Dita Demirtas, Martin Hilgarth, Rainer Hubmann, Claudia Lehner, Andrea Hoelbl, Markus Duechler, Alexander Gaiger, Christoph Zielinski, **Josef D. Schwarzmeier**, Ulrich Jäger.  
(Submitted: J.Clin. Invest)
2. Rainer Hubmann, Markus Döchler, Martin Hilgarth, Susanne Schnabl, Dieter Mitteregger, Dita Demirtas, Andrea Hölbl, Katrina Vanura, Trang Le, Thomas Look, **Josef D. Schwarzmeier**, Ulrich Jäger, and **Medhat Shehata**.  
Activated NOTCH2 mediates protein kinase C induced CD23 expression in chronic lymphocytic leukemia (CLL) cells.  
(Submitted: Leukemia)
3. René Geyeregger, **Medhat Shehata**, Maximilian Zeyda, Florian W. Kiefer, Karl M. Stuhlmeier, Edit Porpaczy, Gerhard J. Zlabinger Jörg Mages, Ulrich Jäger, and Thomas M. Stulnig.  
Liver X receptors interfere with cytokine-induced proliferation and cell survival in normal and leukemic lymphocytes  
(In revision: J. Leukocyte Biology)

### **Abstracts and Poster Präsentationen:**

1. **M. Shehata**, D. Demirtas, S. Tauber, S. Schnabl, M. Bilban, M. Hilgarth, O. Wagner, C. Fonatsch, E. Schwarzinger, G. Hopfinger, K. Eigenberger, C. Skrabs, D. Heintel, E. Porpaczy, K. Vanura, S. Stilgenbauer, M. Hallek, **J.D. Schwarzmeier**, R. Hubmann, A. Gaiger, U. Jäger.  
Identification of Genes Associated with Resistance and Response *in vivo* to Therapy with Rituximab, Fludarabine and Cyclophosphamide in Patients with Chronic Lymphocytic

Leukemia (ASH congress 2008, Blood supplement: Abstract #1622: Manuscript Manuscript in preparation).

2. **M. Shehata**, S. Schnabl, D. Demirtas, S. Tauber, M. Hilgarth, M. Bilban, K. Vanura, E. Porpaczy, C. Fonatsch, S. Stilgenbauer, **J.D. Schwarzmeier**, R. Hubmann, A. Gaiger, C. Zielinski, S.-M. Maira, C. Garcia-Echeverria, W. Hackl, U. Jäger.  
Effective targeting of the PI3-K pathway in CLL with NVP-BEZ235, a novel orally available dual PI3K/mTOR inhibitor  
(ASH congress 2008, Blood supplement: Abstract # 3166: Manuscript in preparation).
3. Renata A. Meyer, MD, Harald Herrmann, MD, Karoline V. Gleixner, MD, Alexander Gruze, Sabine Cerny-Reiterer, MD, Rainer Hubmann, PhD, **Medhat Shehata**, MD, Matthias Mayerhofer, MD, Wolfgang R. Sperr, MD, Winfried F. Pickl, MD, Junia V. Melo, PhD, Gahininath Y. Bharate, Ulrich Jäger, MD, Hiroshi Maeda, MD, PhD and Peter Valent, MD.  
Identification of heat shock protein 32 (HSP32) as a novel target in acute lymphoblastic leukemia.  
(ASH congress 2008, Blood supplement: Abstract # 1616. Manuscript in preparation).

### **Invited speaker:**

1. **M. Shehata**, D. Demirtas, S. Schnabl, S. Tauber, M. Bilban, E. Porpaczy, Hilgarth, **J.D. Schwarzmeier**, R. Hubmann, A. Gaiger, U. Jäger. Translational Research in CLL for Identification of Potential new Therapeutic Targets.  
Scientific symposium: "Klausur Maligne Lymphome" : 2008, Bad Homburg, Germany
2. **M. Shehata**, R. Hubmann, M. Hilgarth, A. Hauwirth, S. Schnabl, D. Demirtas, K. Vanura, B. Streubel, **J.D. Schwarzmeier**, C. Zielinski, P. Valent, U. Jäger. Potential CLL stem cells and their dependence on stromal cells.  
DGHO/ÖGHO Congress (Stem cell symposium), Vienna, 2008
3. **M. Shehata**, S. Schnabl, D. Demirtas, **J.D. Schwarzmeier**, M. Hilgarth, A. Gaiger, R. Hubmann, U. Jäger. Lymphoid Microenvironment, Biology and new targets for therapy in B cell malignancies.  
DGHO/ÖGHO (Tumor Microenvironment symposium), Vienna, 2008
4. **Josef D. Schwarzmeier**, Rainer Hubmann, Martin Hilgarth, Susanne Schnabl, Dita Demirtas, Katrina Vanura, Trang Le, Ulrich Jäger, and **Medhat Shehata**.  
Activated NOTCH2 links protein kinase C delta (PKC- $\delta$ ) to the expression of CD23 in chronic lymphocytic leukemia (CLL) cells  
7th International Cytokine Conference, Montreal, 2008

### **Auszeichnungen**

Paracelsus-Preis der Medizinischen Universität Salzburg an **Dr. Medhat Shehata** für  
„Role of TGF- $\beta$  in the therapeutic effect of Radon therapy in patients with Ankylosing Spondylitis, involvement of synovial fibroblasts”  
Wien Klin Wochenschr. 2006 May;118(9-10):266-72.

