

Im Jahr 2009 wurde bei Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie die Wirkung von Lumiliximab (Antikörper gegen das Oberflächenantigen CD23 an CLL-zellen) weiter getestet (Lucid-Studie). Es handelt sich um eine weltweite klinische Studie, bei welcher der Effekt dieses Antikörpers in Kombination mit Rituximab (anti-CD20) und Fludarabin + Endoxan geprüft wird. Erste Ergebnisse sind 2010 zu erwarten. Es soll festgestellt werden, ob durch Lumiliximab die Wirkung der Standard-Kombination in der Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie (Rituximab, Fludarabin, Endoxan) übertroffen wird. In einer gleichzeitig durchgeführten Studie wird geprüft, ob EKG-Veränderungen unter Lumiliximab auftreten (Lift-Studie). Beide Studien sind relativ kompliziert und zeitaufwendig, sie bestehen aus jeweils sechs Zyklen und machen eine Kontrolle vieler laborchemischer Parameter notwendig, die in Zentrallaboratorien in Genf und Dublin ausgewertet werden.

Das Karl Landsteiner Institut f. Zytokine und Tumor-Mikroenvironment setzte darüber hinaus im vergangenen Jahr sein translationales Forschungsprogramm fort. Dieses Programm inkludiert die Erforschung molekularer Mechanismen der Entstehung maligner Erkrankungen, die Identifizierung neuer therapeutischer Angriffspunkte und *in vitro* Tests für Medikamente, die später in klinischen Studien verwendet werden. Dabei findet die Interaktion von Tumorzellen mit der Umgebung, dem Microenvironment, besondere Beachtung. Dies ist ein komplexer Prozess, in welchem lösliche Mediatoren wie Zytokine und Wachstumsfaktoren, Adhäsionsmoleküle, Integrine und extrazelluläre Matrixproteine involviert sind.

Die derzeitigen Forschungsaktivitäten inkludieren:

1. Die Exploration der molekularen Mechanismen des Apoptose-Defektes von Zellen der chronischen lymphatischen Leukämie. Dazu gehören Untersuchungen des PI3-Kinase Weges und des Tumor Suppressors PTEN.
2. Untersuchungen der Rolle von NOTCH2 in der Entstehung des malignen Klons der chronisch lymphatischen Leukämie.
3. Die Charakterisierung einer möglichen CLL-Stammzelle und Identifizierung eines therapeutischen Angriffspunktes um die Tumor-Zellen zu eradizieren.

Publicationen 2009:

Geyeregger R, Shehata M, Zeyda M, Kiefer FW, Stuhlmeier KM, Porpaczy E, Zlabinger GJ, Jäger U, Stulnig TM.

Liver X receptors interfere with cytokine-induced proliferation and cell survival in normal and leukemic lymphocytes.

J Leuk Biol. 2009 Aug 11. (IF: 4,605: Top: 12/62)

Antonina V. Kurtova, Kumudha Balakrishnan, Rong Chen, Wei Ding, Susanne Schnabl, Maite P. Quiroga, Mariela Sivina, William G. Wierda, Zeev Estrov, Michael J. Keating, Medhat Shehata, Ulrich Jager, Varsha Gandhi, Neil E. Kay, William Plunkett, and Jan A. Burger.

Diverse marrow stromal cells protect CLL cells from spontaneous and drug-induced apoptosis: development of a reliable and reproducible system to assess stromal cell adhesion-mediated drug resistance.

Blood First Edition Paper, prepublished online September 17, 2009; (IF: 10,432: Top: 2/62)

Rainer Hubmann, Markus Döchler, Susanne Schnabl, Martin Hilgarth, Dita Demirtas, Dieter Mitteregger, Andrea Hölbl, Katrina Vanura, Trang Le, Thomas Look, Josef D. Schwarzmeier, Peter Valent, Ulrich Jäger, and Medhat Shehata.

NOTCH2 links protein kinase C delta to the expression of CD23 in chronic lymphocytic leukemia (CLL) cells

Accepted in Br. J. Haematol, 2009. (IF: 4.478: 14/62).

Eingereichte Publikationen:

Shehata M, Demirtas D, Tauber S, Schnabl S, Hilgarth M, Hubmann R, Fonatsch C, Schwarzinger I, Hopfinger G, Eigenberger K, Heintel D, Porpaczy E, Vanura K, Hauswirth A, Schwarzmeier JD, Gaiger A, Stilgenbauer S, Hallek M, Bilban M, Jäger U.

Sequential Gene Expression Profiling During Treatment for Identification of Predictive Markers and Novel Therapeutic Targets in Chronic Lymphocytic Leukemia.

(Leukemia: resubmission; 2009).

Shehata M, Schnabl S, Demirtas D, Hilgarth M, Hubmann R, Ponath E, Badrnya S, Lehner C, Hoelbl A, Duechler M, Gaiger A, Zielinski C, Schwarzmeier JD, Jaeger U. Reconstitution of PTEN Activity by CK2 Inhibitors and Interference with the PI3-K/Akt Cascade Counteract the Anti-apoptotic Effect of Human Stromal Cells in Chronic Lymphocytic Leukemia.

(Blood: resubmission; 2009).

Poster Präsentationen:

Lumiliximab triggers apoptosis mechanisms in CLL cells through the inhibition of PI3-K/Akt pathway

M. Shehata^{1,2,3}, S. Schnabl^{1,2}, E. Ponath^{1,2}, S. Tauber⁴, D. Demirtas^{1,2}, M. Hilgarth^{1,2}, M. Bilban⁴, S. Badrnya^{1,2}, K. Eigenberger¹, J.D. Schwarzmeier^{1,2}, A. Gaiger¹, R. Hubmann^{1,2,3}, C. Zielinski^{1,5}, S. Hughes⁶, A. Maclaren⁷, U. Jäger^{1,2,3}.

1. Dept. Internal Med. I, Div. Hematology & Hemostaseology, Medical University of Vienna, 2. Karl Landsteiner Institute for Cytokines and Tumor microenvironment, Vienna, Austria, 3. Ludwig Boltzmann Institute-Cluster Oncology, 4. Clinical Institute of Medical and Chemical Laboratory Diagnostics, 5. Center of Excellence for Clinical and Experimental Oncology (CLEXO), Medical University of Vienna, 6. Biogen Idec Inc. Maidenhead, Berkshire, UK, 7. Biogen Idec Inc. San Diego, CA. USA.

(ASH congress New Orleans 2009)

Selective Targeting of CLL cells by the dual PI3K/mTOR inhibitor NVP-BEZ235

Medhat Shehata^{1,5}, Susanne Schnabl^{1,5}, Dita Demirtas^{1,5}, Stefanie Tauber², Martin Hilgarth¹, Martin Bilban², Elena Ponath¹, Sigrun Badrnya¹, Katrina Vanura¹, Christa Fonatsch³, Stefan Stilgenbauer⁴, Josef D. Schwarzmeier^{1,5}, Rainer Hubmann¹, Alexander Gaiger¹, Christoph Zielinski^{1,5,7}, Sauveur-M. Maira⁶, Carlos G.-Echeverria⁶, Wolfgang Hackl⁶, Ulrich Jäger^{1,5}.

1. Medical University of Vienna, Dept. Internal Med. I, Div. Haematol. & Haemostaseol., 2. Clinical Institute of Medical and Chemical Laboratory Diagnostics, 3. Department of Medical Genetics, 4. Clinic for Internal Medicine III, University of Ulm, 5. Karl Landsteiner Institute for Cytokines and Tumormicroenvironment, Vienna, Austria 6. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland 7. Center of Excellence for Clinical and Experimental Oncology (CLEXO), Medical University of Vienna (**iwCLL congress Barcelona 2009**)

Glitoxin is a potent NOTCH2 transactivation inhibitor and efficiently induces apoptosis in CLL cells and in NOTCH2 associated malignancies

Rainer Hubmann,^{1,2,3} Martin Hilgarth,^{1,2} Susanne Schnabl,^{1,2} Dita Demirtas,^{1,2} Sigrun Badrnya,¹ Elena Ponath,¹ Josef D. Schwarzmeier,^{1,2} Peter Valent,^{1,3} Ulrich Jäger,¹ and Medhat Shehata.^{1,2} ¹Clinic of Internal Medicine I, Department of Hematology and Hemostaseology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ²Karl Landsteiner Institute for Cytokine and Tumor Microenvironment, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ³Ludwig Boltzmann Cluster Oncology, Vienna, Austria. (**iwCLL congress Barcelona 2009**)

Kooperationen: national und international:

- Biogene/Idac: LUCID Studie der CLL, in *vitro* Effekte von Lumiliximab
- Novartis Pharma: präklinische Versuche mit neuen PI3-Kinase Inhibitoren
- Institut für Krebsforschung: Proteom- and Secretom- Studie der CLL
- L. Boltzmann Inst. - Cluster Oncology: Identifizierung putativer CLL Stammzellen
- MD Anderson Hospital/Texas: Projekt des lymphoiden Microenvironments