

## 1. Klinische CLL-Studie

Die internationale Lucid- und LIFT-Studie über die Wirkung von Lumiliximab (L) bei chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) wurde nach zwei Jahren von der Firma Biogen/Idec vorzeitig beendet, nachdem erste Auswertungen keine Überlegenheit der zusätzlichen Verwendung dieses Antikörpers gegenüber der Standardtherapie der CLL mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) ergeben hatten. Unser Zentrum steuerte die Daten von sieben unter zweihundert Patienten bei und auch wir konnten keinen Vorteil der Patienten erkennen, welche Lumiliximab erhalten hatten. Es erzielten alle Patienten, d.h. diejenigen mit FCR und die mit FCR+L, eine komplette Remission. Obwohl die bisherige Beobachtungszeit kurz ist, lässt sich kein Überlebensvorteil der FCR+L Kombination erkennen. Eine endgültige Auswertung der Ergebnisse aller zweihundert Patienten hinsichtlich Langzeitüberleben steht allerdings noch aus.

## 2. Laboruntersuchungen

Bei der Erforschung von molekularen Mechanismen, die zur Entstehung der chronisch lymphatischen Leukämie beitragen, gelangen uns im vergangenen Jahr mehrere Erfolge, die sich in Publikationen in angesehenen internationalen Zeitschriften niederschlugen:

Bei Untersuchungen der Interaktion zwischen Tumor(CLL)zellen und Stromazellen des Knochenmarks von CLL-Patienten konnten wir die Rolle des PI3K (Phosphatidylinositol 3 kinase) Signalwegs klären. Dieser Weg spielt eine große Rolle in vielen zellulären Prozessen wie Proliferation, Differenzierung, Motilität, Apoptose. Durch Stromazellen wird die PI3K-Kaskade in CLL-zellen aktiviert, wodurch PTEN, ein Tumorsuppressorgen, inaktiviert wird und sich die CLL-zellen der Apoptose entziehen. In einem *in vitro* Modell, welches das Tumormicroenvironment (Milieu in dem sich die CLL-zellen befinden) nachahmt, gelang es uns, mit verschiedenen Substanzen den PI3K-Weg zu hemmen und damit den Untergang (Apoptose) der CLL-zellen zu bewirken. (M. Shehata et al., Blood 116:2513-2521, 2010). Ein Bild aus dieser Arbeit wurde als Titelblatt der Ausgabe von Blood vom 7. Oktober 2010 verwendet.

Eine weitere Arbeit betrifft Untersuchungen des Notch2 Signalwegs in CLL-zellen (R. Hubmann et al., British Journal of Haematology, 148:868–878, 2010). Wir konnten zeigen, dass die Überexpression von CD23 auf CLL-zellen durch dieses Gen reguliert wird. Nunmehr gelang der Nachweis, dass der Notch2 Signalweg dereguliert ist, was zur Erhaltung des malignen Phänotyps der CLL-zellen beiträgt. Die Deregulation der NOTCH2 Signaltransduktion ist eine typische Eigenschaft von CLL Zellen. CLL Zellen exprimieren eine konstitutiv aktivierte Form von NOTCH2, die nicht nur mit der Expression des NOTCH2 Zielgens CD23 korreliert, sondern auch mit dem Überlebensvorteil dieser Leukämiezellen in direktem Zusammenhang steht. Wie wir zeigen konnten, wird die transkriptionelle Aktivität von NOTCH2 durch die Proteinkinase C-delta (PKC- $\delta$ ) reguliert. Dieses Ergebnis erklärt erstmalig, warum PKC aktivierende Stimuli wie Phorboläther oder bestimmte Zytokine (IFN- $\gamma$ ), CD23 in CLL-zellen spezifisch regulieren. Da NOTCH eine immer größer werdende Bedeutung als therapeutisches Ziel in der Onkologie gewinnt, wurde in dieser Arbeit auch der Effekt von therapeutisch relevanten NOTCH Inhibitoren ( $\gamma$ -Secretase Inhibitoren) auf CLL- zellen getestet. Diese Substanzklasse zeigte in nur 20% der untersuchten CLL Fälle einen signifikanten Effekt auf die NOTCH2 Aktivität, was die klinische Relevanz dieser NOTCH2 Inhibitoren für die CLL deutlich einschränkt.

Durch Untersuchungen über die Genexpression in CLL Zellen während der Therapie konnten prädiktive Marker für das Ansprechen auf die Behandlung identifiziert werden (M. Shehata et al., Leukemia 24 : 2122-2127, 2010). Durch Microarray-Analysen wurden Änderungen der Expression einer Reihe von Genen vor und nach der Therapie mit FCR (Fludara, Cyclophosphamid, Rituximab) gemessen. Bei 24 Genen wurde ein Anstieg und bei 21 eine Verringerung ihrer Expression festgestellt. Besonderes Interesse galt dabei den Genen, die im PI3K-Signalweg (s.oben) involviert sind. Dabei

konnten biologisch wichtige Gene erkannt werden, die in der Pathologie der CLL eine Rolle spielen wie CD49d, CD44, CD20 und Akt. Weiters wurden Sets von Genen identifiziert, welche helfen, die Resistenz der Zellen gegenüber der Therapie zu verstehen.

#### **Publikationen:**

1. 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. 2010 Oct 7;116(14):2513-21. (IF 10,432).**
2. Shehata M, Demirtas D, 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. 2010 Dec;24(12):2122-7. (IF: 8,634).**
3. 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 **Br J Haematol. 2010 Mar;148(6):868-78. (IF: 4.478).**

#### **Preis:**

**Sanofi-Aventis Preis 2010** für die Arbeit in **Blood** vom Oct 7, 2010

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.

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.