

GEFÖRDERTE UNIVERSITÄTSPROJEKTE 2017

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

Evaluierung des therapeutischen Potentials von GLIOTOXIN in CLL Zellen



Foto: Rainer Hubmann

Die Deregulation der NOTCH2 Signaltransduktion ist eine charakteristische Eigenschaft in der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) (1). Wir konnten zeigen, dass GLIOTOXIN ein potenter NOTCH2 Inhibitor ist (2) und in CLL Zellen die Apoptose über einen Mechanismus auslöst, der die Regeneration einer möglichen Tumor suppressiven NOTCH3 Aktivität beinhaltet (3). Wir postulieren, dass NOTCH2 und NOTCH3 konträre Rollen in der Homöostase Regulation von aktivierten CD5+ B-Zellen spielen. In der CLL könnte die Expression von konstitutiv aktivem NOTCH2 die Tumor suppressive Funktion von NOTCH3 dominant hemmen und somit für die Expansion des malignen Klons Voraussetzung sein. Dadurch erfüllt NOTCH2 die Kriterien für ein Leukämie induzierendes Onkogen und ist somit ein präferentielles Ziel für therapeutische Interventionen.

Mag. Dr. (PhD) Rainer HUBMANN
Department
für Hämatologie & Hämostaseologie; Drug & Target Screening Unit

Das Ziel dieses Projektes ist daher das therapeutische Potential von GLIOTOXIN im Vergleich zu klinisch relevanten NOTCH Inhibitoren (Gamma Sekretase Inhibitoren, GSI) und zu Standardtherapien (Ibrutinib, Bendamustin, Fludarabine und Cyclophosphamid) in einem klinisch genau definierten Patienten Proben Kollektiv (n=50) *in vitro* zu evaluieren. Kombinationsstudien sollen außerdem zeigen, in wieweit GSI und CLL relevante Therapien die Wirkung von GLIOTOXIN auf CLL Zellen beeinflussen.

Kombinationsindizes, IC50, beziehungsweise additive oder synergistische Effekte werden eruiert, um die effizienteste Gliotoxin Medikamenten Kombination zu identifizieren. Um die klinische Relevanz zu untermauern kommt für diese Studie unser standardisiertes ex-vivo Ko-Kultur Microenvironment Model zum Einsatz. Als phänotypisches read out wird der Effekt der Medikamente auf die Viabilität

der CLL Zellen mittels MTT assays und auf die Apoptose mittels FACS Analyse quantifiziert und statistisch ausgewertet.

Das Endziel ist im Sinne eines personalisierten Medizin Konzept maßgeschneiderte, Gliotoxin basierte Therapieoptionen für individuelle Patientengruppen an Hand der klinischen Daten und der eruierten Studiendaten zu ermitteln.

Die Expertise der an dem Projekt beteiligten Wissenschaftler, Mag. Susanne Schnabl (principal investigator), Dr. Rainer Hubmann (Antragsteller/Leiter) und Assoc. Prof. Dr. Medhat Shehata (Supervisor) und der Zugang zu primären CLL Proben sowie wissenschaftlicher Infrastruktur in unserer CCC-Drug and Target Screening Unit (www.ccc.ac.at/dtsu, Leiter: Assoc. Prof. Dr. Medhat Shehata) sollte den Erfolg des vorgelegten Projektes garantieren.

Projektlaufzeit: 1.Juni 2017 bis 1. Juni 2018