

## Kleines Molekül mit großer Wirkung

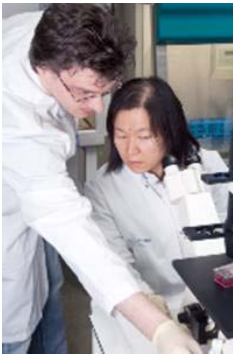
### Labor für Lymphozytäres Signaling und Onkoproteom, Dr. med. Marco Herling

(Max-Eder Nachwuchsgruppe der Deutschen Krebshilfe),

<http://innere1.uk-koeln.de/forschung/labor-lymphozytaeres-signaling-onkoproteom/>

### Neues Labor und neue Hoffnung für das Leukämieverständnis

Die Arbeiten unserer seit 2007 etablierten Gruppe sind um die molekularen Entstehungsmechanismen bösartiger Erkrankungen der B- und T- Lymphozyten (Abwehrzellen), den sogenannten Lymphomen oder primären lymphatischen Leukämien, aufgestellt. Im Mittelpunkt unserer Studien stehen dabei vor allem die chronische lymphatische Leukämie (CLL) sowie deren aggressiveres T-Zell Pendant, die T-Zell Prolymphozytenleukämie (T-PLL). Ein leider immer noch limitiertes Verständnis der zentralen zellulären Vorgänge von Vorstufen und Fortschreiten beider Erkrankungen behindert bisher schnellere Fortschritte in deren Behandlung. Insbesondere mangelt es an umgesetzten Strategien die noch gezielter auf die Mechanismen des Tumorzellüberlebens und -wachstums zugeschnitten sind. Nicht zuletzt durch unsere Vorarbeiten wird **T-cell leukemia 1 (TCL1)**, ein kleines Protein ohne primär hervorstechende Funktion, als ein relevantes Molekül in der Entstehung der CLL und T-PLL impliziert. Ein experimentelles Nachahmen einer derartigen TCL1 Fehlregulierung induziert CLL- und T-PLL-analoge Tumore in Mäusen, was uns ein ideales Modell zur humanen Leukämieentstehung bietet und praktisch deren lückenlose Analyse im Zeitraffer erlaubt.



### Gesteigerte TCL1 Aktivität diktiert ein erhöhtes Zellwachstum und eine ungünstige klinische Prognose

Wir konnten aufgrund einer beobachteten Variabilität von TCL1 innerhalb eines Tumors aber auch zwischen unterschiedlichen Tumorseiten dessen Markerfunktion für Subtypen von CLL und T-PLL etablieren. So waren wir in der Lage anhand der Höhe der zellulären TCL1 Level pro Tumor, nachträglich diejenigen Patienten mit einem ungünstigen Krankheitsverlauf von denen mit einem mildereren Voranschreiten der Leukämie zu unterscheiden. In Zukunft gilt es mit Hilfe unserer entwickelten Tests für TCL1, in Kombination mit anderen Markern, im Vorhinein eine individuell zuverlässigere Aussage über den natürlichen Krankheitsverlauf und das Therapieansprechen zu treffen. Die Daten aus diesem Kontext erlaubten uns zudem zwei wesentliche Ableitungen zum Verständnis der von TCL1 bestimmten zellulären Effekte, nämlich zum Einen, dass eine TCL1 Aktivierung mit einer aggressiveren biologischen Eigenschaft der betroffenen Zelle einherzugehen scheint und zum Anderen, dass die TCL1-getriebene Zelle auch noch resistenter gegen die herkömmlichen Krebsmedikamente ist. Demnach richten wir unsere Arbeiten um die Hypothese aus, dass der Einfluss von TCL1 auf die betroffene Zelle im Sinne eines instruierten Wachstumsvorteils zu verstehen ist, aber auch als ein erzwungenes Unvermögen dem sonst natürlichen Zelltod zu erliegen bzw. gegen diesen, hervorgerufen durch von außen gesetzte Schäden, wie z.B. Chemotherapeutika, unempfindlicher zu sein. Beides ist bzgl. der molekularen Abläufe wenig verstanden und Gegenstand unserer Fragestellungen.



### TCL1 manipuliert bestehende zelluläre Signalwege und macht die Leukämiezelle empfindlicher gegenüber Umweltreizen

Stimulationen aus dem Umgebungsmilieu der entarteten Zelle, z.B. über Rezeptoren, fördern ihren selektiven Überlebensvorteil. Unsere zentrale Beobachtung ist, dass TCL1 die zelluläre Antwort auf derartige Reize aus dem Tumorumfeld potenziert und der T- oder B-Zelle die TCL1 nicht abschalten kann dadurch einen „Verstärkermechanismus“ bereitstellt. Dieses „Verstellen“ der Reizschwelle führt zum abnormen Antwortverhalten des kranken Lymphozyten, der sich so robuster teilt, weniger

empfindlich gegenüber Todessignalen ist und vermehrt Botenstoffe abgibt, die das lokale Milieu nun noch mehr zu seinem Vorteil verändern.

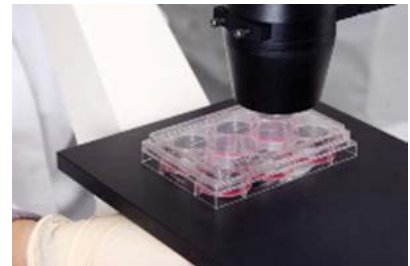
### **Gefährliche Liaison - TCL1 benötigt andere kooperierende Moleküle zur schrittweisen Entartung des Lymphozyten**



Wie das TCL1 Protein seine feinregulatorische Wirkung auf Umweltreize umsetzt ist zentraler Gegenstand unserer molekular-mechanistischen Untersuchungen. Zwar zeigen wir, dass im Zuge eines eintreffenden Umweltsignals TCL1 mit einem seiner Exekutoren, dem Enzym Akt wechselwirkt und dieses aktiviert, doch ist unverständlich welche Auswirkungen TCL1 auf die Festlegung von Akt auf dessen multiple Interaktionspartner hat. Mit Hilfe modernster Proteomics Technologien werden isolierte TCL1 Protein-komplexe aus verschiedenen stimulierten Leukämiezellen auf ihre Komponenten als weitere TCL1-Interaktionspartner oder TCL1-abhängige Akt-Exekutoren untersucht. Erste Ergebnisse zeigen, dass eine TCL1 Signatur das zelluläre System in Richtung einer beeinträchtigten DNA-Reparaturkapazität instruiert, was im alternden Lymphozyten als ein fundamentaler Mechanismus der malignen Entartung gilt. Im Rahmen unseres CECAD (Cologne Cluster of Excellence on Cellular Stress Responses in Aging-associated Diseases) Projektes untersuchen wir die zugrundeliegenden Mechanismen, wie genau TCL1 DNA-Schäden akkumulieren lässt.

### **Lebenswichtig von der ersten Stunde an - TCL1 und seine zentrale Rolle in embryonalen Stammzellen**

Mäuse, denen TCL1 teilweise fehlt, haben aufgrund einer fehlerhaften embryonalen Entwicklung Probleme, sich fortzupflanzen, was eine zentrale Rolle von TCL1 in embryonalen Stammzellen nahelegt. Dies veranlasste uns zu systematischeren Untersuchungen von TCL1 in embryonalen Stammzellen der Maus und des Menschen. TCL1 ist eines der am stärksten aktivierten Proteine während der ersten Zellteilungen des sich entwickelnden Organismus und unterliegt einer drastischen Herunterregulierung, sobald der Keim beginnt sich in weitere Gewebeformen zu differenzieren. Falls TCL1 maßgeblich an der Aufrechterhaltung von Pluripotenz und Selbstregeneration embryonaler Stammzellen beteiligt ist, interessieren uns das „wie“ und das „durch wen“, sowie dessen Übertragbarkeit auf die Leukämieentstehung.



### **Wie können wir TCL1 in seiner Wirkung neutralisieren ?**

Neben der funktionellen Charakterisierung eines für die Leukämieentstehung ursächlichen TCL1-assoziierten Mechanismus prüfen unsere Arbeiten auch dessen Eignung als therapeutische Zielstruktur. Durch gänzliche Wegnahme von TCL1 testen wir dessen Relevanz in der bereits entstandenen Leukämie. Des Weiteren nutzen wir speziell konzipierte Peptide und Substanzen, die gezielt in TCL1's Proteininteraktionen eingreifen.