

4 Diskussion

Das Hodgkin Lymphom ist eines der in der westlichen Welt am häufigsten vorkommenden Lymphome. In den vergangenen Jahren sind bezüglich der Behandlungsmöglichkeiten grosse Fortschritte erzielt worden, was insbesondere deshalb erfreulich ist, da diese Lymphomentität häufig auch junge Menschen betrifft. Bezüglich der Abstammung der malignen Zellen von Lymphozyten, die noch vor einigen Jahren ein immer wiederkehrender Diskussionspunkt war, herrscht mittlerweile allgemeiner Konsens. In den meisten der Fälle handelt es sich bei dem HRS-Zellklon um Keimzentrums-B-Lymphozyten, was anhand von Immunglobulingenumlagerungen sowie dem Nachweis von somatischen Mutationen in diesem Gen belegt worden ist^{13;72}. Für einige Fälle des Hodgkin Lymphoms wurde erst kürzlich hingegen die Abstammung von der T-Zell-Reihe anhand nachgewiesener T-Zell-Rezeptorumlagerungen belegt²⁸. Trotz der zahlreichen Untersuchungen und dem enormen Wissenszuwachs in den vergangenen Jahren ist die Pathogenese der Erkrankung bisher jedoch nicht geklärt. Verschiedene molekulare Defekte wurden als potentielle krankheitsverursachende Mechanismen angeschuldigt und untersucht, in den meisten Fällen jedoch wieder verworfen. Eine wichtige Hypothese hierunter war der Zusammenhang mit Mutationen im Tumorsupressorgen p53. Nach Etablierung der Methode der Einzelzellisolierung, die auch in der hier vorliegenden Arbeit angewendet wurde, stellte sich heraus, dass Mutationen im p53-Gen beim Hodgkin Lymphom allenfalls vereinzelt auftreten⁷³. Ebenso wenig konnte eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV), die lange als kausale Ursache diskutiert wurde, regelmäßig nachgewiesen werden und kann daher nicht als hauptverantwortlicher auslösender Faktor in Frage kommen⁷⁴. Auch Hypothesen über einen Zusammenhang mit Translokationen im Bcl-2-Gen oder Veränderungen des Oncogenes MDM2 konnten nicht gehalten werden. So wird die Suche nach molekularen Defekten, die zur Entstehung der Erkrankung beitragen, immer noch mit großem Interesse weitergeführt.

1996 postulierten Bargou et al. als erstes gemeinsames Merkmal aller Hodgkin-Zellen die konstitutive, d.h. stimulationsunabhängige permanente Aktivität des Transkriptionsfaktors NfkappaB in der dimeren Zusammensetzung aus den Proteinen p50 und p65⁵⁰. Im Falle der vom Hodgkin Lymphom abstammenden Zelllinien ist die nachgewiesene Aktivität des Transkriptionsfaktors so hoch, daß selbst nach zusätzlicher externer Stimulation keine weitere Erhöhung der Expression NfkappaB abhängiger Gene mehr möglich ist^{75;76}. In

vielen vorangegangenen Untersuchungen sind Veränderungen des NfkappaB/IkappaB α -Systems in Zusammenhang mit maligner Transformation gestellt worden, so daß sich immer wieder die Frage nach dessen ursächlicher Beteiligung an der Zellentartung gestellt hat. Besonders im lymphozytären System sind zahlreiche Beispiele beschrieben^{77;78}.

Dem grossen Interesse an diesem Transkriptionsfaktor liegt seine zentrale Funktion in der Zellregulation zugrunde. Zu den Targetgenen des Proteins gehören eine enorme Anzahl wichtigster regulierender Faktoren aus der Gruppe der Wachstums- und Kontrollproteine, Zytokine, Adhäsionsmoleküle und Enzyme, sowie immunregulierende Moleküle und andere Transkriptionsfaktoren. Für die Mitglieder der NfkappaB-Familie ist ausserdem eine wesentliche Beteiligung an der Regulation des programmierten Zelltodes nachgewiesen. Mehrere apoptoseregulierende Gene sind mittlerweile in die Liste der Targetgene aufgenommen worden⁷⁹.

Aufgrund der vielfältigen Wirkungen des NfkappaBs hat eine Dysregulation innerhalb des komplexen Systems in der Zelle fatale Folgen.

Die Fehlsteuerung von NfkappaB könnte auch im Falle des Hodgkin Lymphoms ein wesentlicher krankheitsverursachender Faktor sein. Viele charakteristische Befunde bezüglich Klinik und Pathologie der Erkrankung lassen sich durch die sich jeglicher Steuerung entziehenden Transkriptionsaktivität von NfkappaB erklären. Beispielsweise gibt die Betrachtung der Targetgene des Proteins hinreichende Erklärungen für die stark erhöhte Sekretion von Zytokinen, die zur Anziehung inflammatorischer Zellen in das erkrankte Gewebe führen, sowie eine massive Störung der Immunregulation zur Folge haben. Ausserdem lässt der gefundene gemeinsame Pathomechanismus die Beantwortung bisher ungeklärter Fragen zu. Unter ihnen ganz wesentlich die, warum die Tumorzellen im Keimzentrum, obwohl sie ihre Fähigkeit zur Immunglobulinsynthese durch verschiedene genomische Veränderungen verloren haben, nicht durch Apoptose ausgesondert werden, wie es physiologischer Weise geschehen müsste⁸⁰. Die konstitutive Aktivität von NfkappaB kann als ein ganz wesentlicher Apoptoseschutz angenommen werden, der der Zelle den wesentlichen Überlebensvorteil als Vorraussetzung der malignen Transformation des Zellklons bringt.

Physiologischerweise liegt in der Mehrzahl der Zellarten NfkappaB zytoplasmatisch gebunden an einen Inhibitor aus der Familie der IkappaB-Proteine vor⁸¹. Erst eine komplexe Signalkaskade, ausgelöst durch extrazelluläre Stimuli, die zur Degradation des Inhibitors führt, erlaubt dem Molekül eine Translokation in den Zellkern und die Aktivierung seiner Targetgene⁸²⁻⁸⁴.

Aufgrund der Komplexität dieses Systems kommen als Ursache für die konstitutive Aktivität im Falle des Hodgkin Lymphoms zahlreiche Mechanismen in Betracht.

Die naheliegendste Erklärung, dass NfkappaB selbst mutiert und damit einer Regulation nicht mehr zugänglich sein könnte, wurde primär von den Erstbeschreibern des molekularen Pathomechanismus ausgeschlossen. Auf die Intaktheit des Transkriptionsfaktors konnte geschlossen werden, da die konstitutive Aktivität in den Zelllinien L540 und HDMyZ durch Expression einer nicht abbaubaren dominant-negativen IkappaB α -Mutante deutlich unterbunden werden konnte⁵⁰. Mutationen der NfkappaB-Proteine, die eine Bindungshemmung zum Inhibitor hervorriefen, würden ebenso mit hoher Wahrscheinlichkeit die Dimerisation- oder DNA-Bindungsstellen beeinträchtigen. Daher könnte ein mutiertes NfkappaB nicht mehr die beobachteten Effekte der konstitutiven Aktivität hervorrufen^{85;86}.

Für die Zelllinien HDLM-2 und L1236 konnte in einer späteren Arbeit eine um das vierfache gesteigerte Abbaugeschwindigkeit für das Inhibitorprotein nachgewiesen werden. Da die für den Abbau verantwortliche Kinase IKK in den Zellen in unveränderter Menge vorlag, ist als Ursache für eine gesteigerte Aktivität der IKK ein permanentes Signaling diskutiert worden, sowie auch mögliche Mutationen in den Untereinheiten oder eine veränderte Zusammensetzung des Komplexes⁷⁵. Weitere Untersuchungen hierzu stehen noch aus.

Keine dieser bisherigen Befunde konnte die konstitutive Aktivität regelhaft auf einen Defekt zurückführen, sie muss bis dato als eine Konsequenz verschiedener Deregulationen an unterschiedlichen Stufen des Regulationsnetzwerkes diskutiert werden.

Die vorliegende Untersuchung setzte erstmalig am zentralsten Punkt des Steuerungsmechanismus an- dem Inhibitor-moleküls IkappaB.

Hierbei wurde von der These ausgegangen, dass im Hodgkin Lymphom möglicherweise ein Defekt des Inhibitor-moleküls vorliegt, der eine regelhafte Steuerung von NfkappaB im Sinne einer suffizienten Inhibition nicht mehr möglich macht. Aus der Gruppe der bekannten Inhibitorproteine Bcl 3, IkappaB α , IkappaB β , IkappaB ϵ , sowie der Precursor-Proteine p100 und p105 fokussiert die vorliegende Untersuchung den Faktor IkappaB α , da für diesen die weitaus grösste inhibitorische Aktivität nachgewiesen und seine Funktion im lymphozytären System von keinem der anderen strukturverwandten IkappaB-Proteine ersetzt werden kann. Die Auswahl stützt sich vor allem auf die eindrucksvollen Analysen IkappaB α -defizienter Mäuse von Beg et al aus dem Jahre 1995. Die generierten IkappaB α -

knockout-Mäuse wiesen bei Geburt zwar einen normalen Phänotyp auf, entwickelten im Laufe einer Woche jedoch Defizite, die spätestens nach sieben Tagen zum Tode führten. Bei der Analyse der verstorbenen Tiere lag der Fokus neben der Charakterisierung des Phänotyps auf dem hämatopoetischen System sowie der Untersuchung von embryonalen Fibroblasten und Gehirnzellen. Die Analysen ergaben, dass IkappaB α die Hauptrolle bei der zytoplasmatischen Retention von NfkappaB im hämatopoetischen System spielt. Hingegen scheint in nichthämatopoetischen Zellen wie z.B. den analysierten embryonalen Fibroblasten IkappaB β die grösste inhibitorische Funktion zu übernehmen.

Die Letalität der Mäuse war tatsächlich eine direkte Konsequenz der fehlenden Expression von IkappaB α und der damit verbundenen NfkappaB-Dysregulation. Der Beweis hierfür wurde durch die Generierung von sowohl IkappaB α - als auch NfkappaB-1 (p50)-knockout-Mäusen (IkappaB α ^{-/-}/p50^{-/-}) erbracht. Diese zur Expression des p65/p50-dimeren NfkappaB nicht mehr fähigen Tiere überlebten die alleinig IkappaB α ^{-/-}-Mäuse um einige Wochen. Das auch diese Tiere auf Dauer nicht lebensfähig sind, ist die Konsequenz des Wirkens anderer Mitglieder der NfkappaB-Familie⁸⁷.

Zum Nachweis von Defekten des Inhibitormoleküls im Hodgkin Lymphom wurden in der hier vorliegenden Untersuchung Analysen von Zelllinien sowie primären Gewebeproben auf DNA-, RNA- und Proteinebene durchgeführt.

Zunächst wurden in 7 Hodgkin-Zelllinien sowie 2 Kontrollzelllinien sowohl RNA als auch DNA des Inhibitors mittels RT-PCR und genomischer PCR untersucht. Hierbei fanden sich in beiden Analysen übereinstimmend in den Hodgkin-Zelllinien KM-H2 und L428 Mutationen im C-terminalen Bereich der codierenden Sequenz. Im Falle der Linie KM-H2 handelte es sich um eine Deletionsmutante, in der Linie L428 wurde eine Punktmutation gefunden. Interessanterweise liessen sich in beiden Fällen ausschliesslich die mutierten Formen nachweisen. Die beschriebenen Mutationen führen durch frameshift, bzw. Generierung eines N-terminal liegenden Stoppcodons zu einem frühzeitigen Abbruch der Translation. Im Falle der Zelllinie L428 fand sich im Western-Blot das entsprechend auf 266 Aminosäuren trunke Protein. In der Zelllinie KM-H2 war hingegen weder mit einem Antikörper gegen ein N-terminales noch gegen ein C-terminales Epitop ein Translationsprodukt nachweisbar. Andere Arbeitsgruppen kamen bei dem IkappaB α -Proteinnachweis in Hodgkinzelllinien zu gleichen Ergebnissen, konnten aber zusätzlich nach Behandlung der Zelllinie KM-H2 mit dem abbauverzögernden Proteasominhibitor zLLLH ein kleineres Fragment von 18 kD nachweisen^{76;88}. Dieses Ergebnis wird

dahingehend interpretiert, daß die trunkierte Form des Proteins in der Zelllinie KM-H2 einem rascheren Umsatz unterliegt und daher ohne vorangehende Behandlung mit zLLLH im Western-Blot nicht nachweisbar ist.

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit bestätigen für 2 von 7 Zelllinien die Hypothese, dass die konstitutive Aktivität des Transkriptionsfaktors NfkapppaB ihre Ursache in der Expression eines nicht mehr funktionsfähigen Inhibitorproteins hat.

Die Arbeit mit Zelllinien ist gerade bei den Untersuchungen zum Hodgkin Lymphom ein ganz wichtiges Hilfsmittel, da sich durch die geringe Anzahl von malignen Zellen im erkrankten Gewebe bei der direkten Untersuchung von Primärmaterial methodische Schwierigkeiten ergeben. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Arbeit mit Zelllinien immer nur Modellcharakter haben kann. Gerade im Falle der Hodgkin-Zelllinien ist bisher nur bei der zuletzt etablierten Linie L1236 zweifelsfrei nachgewiesen, dass ihre Abstammung tatsächlich von primären HRS-Zellen ist, denn die etablierte Zelllinie weist exakt die gleiche Immunglobulingenumlagerung wie die *In situ* HRS-Zellen des Gewebes auf, aus dem die Linie generiert wurde¹³. Es fällt hingegen bei den übrigen bekannten Zelllinien auf, dass sie zwar zumeist ein HRS spezifisches Antigenprofil (z.B. CD30, CD70, CD15) exprimieren, in ihrer Zugehörigkeit zur B- bzw. T-Zellreihe jedoch nicht der Verteilung der Erkrankung folgen. Etwa 40% der zur Zeit verfügbaren Hodgkin-Zelllinien gehören der T-Zellreihe, 40% der B-Zellreihe an, und 20% zeigen weder eine T-Zellrezeptorumlagerung, noch eine B-zellspezifische Immunglobulingenumlagerung und können daher keiner Lymphozytensubpopulation eindeutig zugeordnet werden⁸⁹. Hingegen ist für die beiden Genotypen im Primärmaterial erst kürzlich ein Verhältnis von 98% zu 2% zugunsten der B-Zellreihe nachgewiesen worden^{12;28}. Diese Diskrepanzen machen fraglich, ob die Ergebnisse an Zelllinien als repräsentativ für das Hodgkin Lymphom gelten können.

Molekularbiologische Untersuchungen an Hodgkin-Patienten-Material stellen zurzeit noch eine Herausforderung dar. Der Anteil der Tumorzellen an der Gesamtheit des erkrankten Gewebes macht, anders als bei den meisten anderen malignen Erkrankungen, nur ca. 1% aus. Daher kann weder für Protein-, noch für DNA- und RNA-Analysen Gesamtzell-Extrakt herangezogen werden. Auch der sonst übliche Proteinnachweis durch Markierung mit Antikörpern im Sinne einer immunhistochemischen Färbung scheitert bislang an der Verfügbarkeit tauglicher Antikörper. Es wurde für die vorliegende Untersuchung daher die Methode der *in situ*-Hybridisierung für das zu analysierende Gewebe etabliert. Mittels einer dem IkappaB α -Transkriptes komplementären Sonde wurden die IkappaB α -

Transkripte hybridisiert und als sogenannte „Grains“ im Schnitt sichtbar gemacht. Die Methode hat den großen Vorteil, dass sie die Morphologie des Gewebes erhält und die Tumorzellen nach der Behandlung wie im ursprünglichen Gefrierschnitt erkennbar und somit auf Einzelzellniveau betrachtbar sind. Es wurden Schnitte aus 20 Hodgkin-Fällen auf das Vorhandensein und die Quantität des IkappaB α -Transkriptes untersucht. Hierbei zeigte sich in nahezu allen Fällen eine starke Überexpression von IkappaB α in den Tumorzellen, nicht jedoch in den Zellen des umliegenden Gewebes. In 5 Fällen von B-Zell-Leukämie, 5 T-Zell-Lymphomen sowie in 3 Fällen infektiöser Mononukleose als Kontrollen zeigte sich nur vereinzelt eine Anhäufung des IkappaB α -Transkriptes, die an Intensität und Menge nicht mit den Hodgkin-Fällen vergleichbar waren. Die gefundenen Ergebnisse sind gut damit vereinbar, dass NfkappaB die Expression seines eigenen Inhibitors durch Bindung an dessen Promotor selbst reguliert⁵²⁵³. Eine konstitutive Aktivität muss also zwangsläufig zur Überexpression des Inhibitormoleküls führen. Es stellt sich jedoch die Frage, welche Mechanismen dafür verantwortlich sind, dass das massenhaft anfallende Inhibitortranskript nicht zur Hemmung von NfkappaB führt. Eine mögliche Erklärung fände sich auch hier in einem molekularen Defekt des Inhibitors. Um, entsprechend der Untersuchungen an den Zelllinien, das Gen auch im Primärmaterial auf das Vorhandensein von Mutationen untersuchen zu können, wurden aus Gefrierschnitten von 10 Hodgkin-Fällen mittels eines hydraulischen Mikromanipulationsgerätes zahlreiche Einzelzellen isoliert und entsprechend der Lage der Mutationen in den Zelllinien eine genomische PCR des C-terminalen Bereiches etabliert. Die Analyse von insgesamt 226 Sequenzen aus 420 isolierten Einzelzellen zeigte in 1 der 10 Fälle eine monoallelische Punktmutation. Diese führt durch die Generierung des Stoppcodons TGA an der Position 739 zum präterminalen Stop im Translationsprodukt, so dass dieses nicht in seiner vollständigen funktionstüchtigen Form exprimiert werden kann. Die Veränderung fand sich nicht in zur Kontrolle entnommenen umgebenden lymphozytären Zellen, was beweist, dass die gefundene Mutation tumorspezifisch ist.

Der C-terminale Bereich ist unverzichtbar für die Inhibierung von NfkappaB. Ein C-terminal trunkeertes IkappaB α verliert durch den Verlust seines Kernexportsignals die Fähigkeit, Nfkappa B aus dem Kern zu entfernen.

Die Möglichkeit zur Bindung im Kern hingegen bleibt erhalten, was alleine jedoch nicht zur Beendigung der Aktivität des zu inhibierenden Transkriptionsfaktors führt.

Die dargestellten Ergebnisse sind in ihren Grundzügen von anderen Arbeitsgruppen bestätigt worden⁸⁸. Es wurden in zwei von acht Hodgkin Lymphom -Fällen Veränderungen im IkappaB α -Gen nachgewiesen. Die Sequenzierungen des Gens wurden jedoch in dieser Untersuchung nicht an Einzelzellen vorgenommen, sondern aus der Gesamtheit einer HRS-Zellen-angereicherten Suspension erkrankter Lymphknoten. Hierbei fand sich in der Gesamtheit der Sequenzierungsprodukte der verschiedenen Zellen eine Fraktion schwacher Intensität, die eine mehrere Exons einbeziehende Deletion aufwies. Diese Beobachtung wurde dahingehend interpretiert, dass aus der Gesamtheit der malignen Zellen dieses Falles nur eine Subpopulation die Mutation trägt. Wie schon angesprochen birgt ein Verfahren, das sich nicht der Einzelzellisolierung bedient, grosse Fehlerquellen, da die HRS-Zellen sehr rar sind. Aus der grossen Menge der Bystanderzellen ist die Auswahl der tatsächlichen Tumorzellen aus der Zahl der CD30- positiven potentiellen Tumorzellen nach zusätzlichen morphologischen Kriterien nicht gewährleistet. Es ist daher durchaus denkbar, dass die beschriebenen Ergebnisse durch eine Kontamination mit Zellen zustande kamen, die nicht dem HRS-Zellklon angehörten und in ihrer Gesamtheit ein unmutiertes Amplifikat entstehen liessen. Ebenso wenig kann diese Methode eine Aussage über die Mono- bzw. Biallelität der nachgewiesenen Mutation machen.

Jungnickel et al hingegen nutzten für ihre Untersuchungen, die im Folgejahr publiziert worden sind, die Methode der Einzelzellisolierung und fanden in fünf analysierten Fällen zwei mutierte. In einem Fall kann aufgrund zweier verschiedener Mutationen auf den zwei Allelen in keinem Falle ein funktionstüchtiges Protein translatiert werden. Hingegen stellt sich aus dem Ergebnis des zweiten Falles die gleiche Fragestellung wie in der hier vorliegenden Arbeit. Wie wirkt sich eine monoallelische Mutation im Inhibitorgen in der Zelle aus?

Im Falle einer Koexpression des Wildtyps und des mutierten Allels ist es durchaus denkbar, dass die Bindung des trunkierten Inhibitors eine Blockierung der Bindungsstelle des NfkappaB-Proteins für das verbleibende physiologisch exprimierte Allel darstellt. NfkappaB befände sich damit an die Promotoren seiner Targetgene gebunden ohne Möglichkeit für das Wildtypprotein, die Transkriptionsaktivität zu unterbinden. Die bisher verfügbaren Methoden erlauben jedoch keine endgültige Beantwortung dieser Frage. Ein Proteinnachweis im Primärmaterial ist derzeit nicht möglich und so muss offen bleiben, in welcher Weise Wildtyp und mutiertes Protein interagieren.

Durch die hier vorgestellten Untersuchungen konnte ein wichtiger Baustein in der Diskussion um die Ursache der konstitutiven Aktivität von NfkappaB beige-steuert werden.

Bislang kann jedoch kein beschriebener Pathomechanismus alleine für die Pathologie des Hodgkin Lymphoms verantwortlich gemacht werden. Es muss mit grosser Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass in dem komplexen System ein Netzwerk von molekularen Veränderungen für die Dysregulation des NfκappaB/IκappaB-Systems verantwortlich ist.

Die umfangreichen Erkenntnisse, die über NfκappaB, seine biologischen Funktionen sowie seine krankheitserzeugenden Wirkungen in der Grundlagenforschung erarbeitet worden sind, könnten in Zukunft die Möglichkeit einer therapeutischen Umsetzung zulassen. Ansätze hierfür gibt es bis dato zahlreiche. Es wurde gezeigt, dass die Inhibierung von NfκappaB Tumorwachstum hemmt und die Sensitivität von Tumorzellen für TNF- α -induzierte Apoptose sowie für das Wirken von Chemotherapeutika steigert^{69;70;90}. Ebenso zeigten sich gravierende lebensbeschränkende Begleiterscheinungen wie die Tumorkachexie im Mausmodell unter Hemmung von NfκappaB rückläufig⁹¹. Abgeleitet meist aus in vitro-Studien kämen als Therapeutika mit der Fähigkeit, in den dysregulierten Mechanismus regulierend einzugreifen, verschiedenste Agentien infrage. Proteasominhibitoren beispielsweise sind in der Lage, durch die Verlangsamung des Abbaus von IκappaB die NfκappaB-Aktivität zu drosseln und damit für eine antitumoröse Therapie zu resensibilisieren^{92;93}. Dies setzt jedoch voraus, dass der Inhibitor selbst keiner Funktionsstörung unterliegt, wovon nach der vorliegenden Untersuchung nicht in allen Fällen ausgegangen werden kann. Gleiches gilt für den Einsatz von Glucokortikoiden, die die Synthese von IκappaB induzieren können. Auch hier setzt der Einsatz des Therapeutikums voraus, dass die Dysregulation des Transkriptionssystems nicht ursächlich auf eine Mutation des Inhibitormoleküls zurückzuführen ist. Somit ist die vorliegende Arbeit nicht nur ein wesentlicher Beitrag zum Verständnis der Ursachen für die Dysregulation des NfκappaB-Systems im Hodgkin Lymphom, es könnten sich aus den vorliegenden Ergebnissen auch wichtige Konsequenzen für zukünftige Therapieoptionen ergeben. IκappaB-unabhängige Strategien beinhalten die Anwendung von p65-Antisense-Oligonukleotiden, die in Mausmodellen in Fibrosarkomen beispielsweise zu signifikanten Tumorreduktion führten⁹⁴ oder den Einsatz von TFD (engl.: Transkription Factor Decoys), doppelsträngiger Oligonukleotide. Diese können sowohl NfκappaB im Zytoplasma binden und somit seine Translokation in den Kern verhindern, als auch direkt kompetitiv für NfκappaB durch die Blockierung von κB-Bindungsstellen an der Ziel-DNA wirken. Als ein potentieller Angriffspunkt für Therapien ist ebenfalls die Unterbindung der

CD40/TRAF3/NfkappaB-Signalkaskade durch Behandlung mit dem spezifischen Protease-Inhibitor Pepstatin-A postuliert worden⁹⁵.

Wenn jeder der Therapieansätze alleine auch nicht ausreichend sein mag, maligne Erkrankungen wie das Hodgkin Lymphom zu heilen, so können sie doch in Zukunft ein ganz wichtiger Bestandteil der Behandlung werden und dazu beitragen, die bisher angewandten Therapien weniger aggressiv für den Patienten, dafür jedoch wirkungsvoller gegen den Tumor zu gestalten.

Um potentielle neue Therapiestrategien bis zur möglichen klinischen Anwendung verfolgen zu können, sollte weiterhin keine Mühe gescheut werden, die molekularen Mechanismen und Fehlsteuerungen des NfkappaB/IkappaB-Systems aufzudecken und zu verstehen, um effektiv in den pathologischen Mechanismus eingreifen zu können.