

7. Zusammenfassung

Ein charakteristisches Merkmal der chronischen (myeloischen) Leukämie ist die Ausbildung unterschiedlicher Krankheitsphasen. Der initialen chronischen Phase folgt die Akzelerationsphase. Am Ende der Erkrankung steht die Blastenkrise, auch bezeichnet als akute leukämische Phase oder akute Leukämie, die dann in kurzer Zeit zum Tod des Patienten führt.

Was die Phasenwechsel und damit die Progression der chronischen Leukämien bewirkt, ist nicht im Detail erforscht. Es ist jedoch bekannt, dass ein Fortschreiten der Krankheit mit genetischer Instabilität und, in Folge, Aktivierung von Onkogenen und/oder Inaktivierung von Tumorsuppressorgen einhergeht.

Zur gezielten Erforschung der Progression der chronischen Phase stellten die *Icsbp*^{-/-} Mäuse ein geeignetes Mausmodell dar. Diese *Icsbp*-defizienten Mäuse entwickeln eine CML-ähnliche MPD, zeigen jedoch fast nie einen Phasenwechsel und bilden daher nur sehr selten eine akute leukämische Phase aus.

Ziel dieser Doktorarbeit war es, durch systematische Deregulation eines Onkogens respektive eines Tumorsuppressors auf dem *Icsbp*^{-/-} Hintergrund einen Synergieeffekt zur Ausbildung von Leukämien zu erlangen.

In dem ersten Ansatz wurde das Onkogen und anti-apoptotische Protein *Bcl-2* im *Icsbp*^{-/-} hämatopoetischen System überexprimiert. Dieser Ansatz zeigte jedoch keine Kooperation von *Icsbp*-Verlust und *Bcl-2* Überexpression zur Induktion der akuten leukämischen Phase. Die Frequenz der Leukämiefälle war sehr gering. Zudem entwickelten sich die Leukämien zwar aufgrund der *Bcl-2* Überexpression, jedoch nicht gezielt auf dem *Icsbp*^{-/-} Hintergrund. Die lange Latenzzeit und geringe Inzidenz der Leukämien ließen weiter vermuten, dass, neben der *Bcl-2* Überexpression, zudem weitere genetische Veränderungen zur Induktion der akuten Phase notwendig waren.

In einem zweiten Ansatz wurde die *Icsbp*-Defizienz mit der Haploinsuffizienz von *Nf1*, einem Tumorsuppressor und Proliferationsregulator, kombiniert. In diesem Ansatz zeigte sich ein Synergieeffekt von *Icsbp*-Verlust und dereguliertem Tumorsuppressor *Nf1* im Hinblick auf die Ausbildung von Leukämien: 46% aller *Icsbp*^{-/-}*Nf1*^{+/-} Mäuse entwickelten Leukämien. Myeloische Leukämien bildeten die überwiegende Mehrheit, denn 73,9% der leukämischen

Icsbp^{-/-}*Nfl*^{+/-} Mäuse erkrankten an einer Leukämie vom myeloischen Typ. Die maligne Transformation der Zellen, und damit der Wechsel zur akuten leukämischen Phase, basierte in den *Icsbp*^{-/-}*Nfl*^{+/-} Mäusen vor allem auf der additiv verstärkten Reduktion des *Nfl*-Levels und dem *Icsbp*^{-/-} spezifischen, zellulären Phänotyp. D.h. nur die Kombination von fehlender, transkriptioneller Aktivierung von *Nfl* über *Icsbp* mit *Nfl*-Haploinsuffizienz und zusätzlicher *Icsbp*^{-/-} bedingter Anreicherung der Leukämie-initiierenden Lin⁺ Progenitorzellen führte zur Ausbildung von Leukämien.

Entgegen der geläufigen wissenschaftlichen Meinung, war jedoch ein bialleler Verlust des *Nfl* WT-Allels, demnach ein LOH von *NFL*, nicht zwingend notwendig zur Entwicklung von Leukämien, sondern erwies sich als abhängig vom Leukämietyp. Tatsächlich wurde in der überwiegenden Mehrheit aller *Icsbp*^{-/-}*Nfl*^{+/-} Mäuse mit MPD ähnlicher myeloischer Leukämie kein bialleler Verlust von *Nfl* detektiert.

Ein LOH von *Nfl* zeigte sich hingegen insbesondere in den blastenreicheren Leukämietypen, stand dann aber in enger Korrelation mit anderen chromosomalen Abnormalitäten.

Dieses Ergebnis warf die Frage auf: Ist der LOH von *Nfl* tatsächlich notwendig und der Initiator für die Entstehung von Leukämien oder ist der LOH nur eine Begleiterscheinung der erhöhten Zellteilungen und dadurch vermehrten genetischen Instabilität?

Insgesamt zeigte sich in den *Icsbp*^{-/-}*Nfl*^{+/-} Mäusen ein synergistischer Effekt von *Icsbp*-Verlust und *Nfl*-Haploinsuffizienz, der mit hoher Frequenz über einen prä-leukämischen Phänotyp mit gesteigerter Myelopoese schließlich zur Ausbildung hauptsächlich myeloischer Leukämien führte.

Zudem bilden die *Icsbp*^{-/-}*Nfl*^{+/-} Mäuse ein geeignetes murines Ausgangsmodell zur Untersuchung der malignen Progression von chronischen MPDs zu Leukämien und zur Überprüfung der Notwendigkeit eines LOH von *Nfl*.